

L'INTOXICATION SALICYLÉE PERCUTANÉE ÉTUDE CLINIQUE, BIOLOGIQUE ET THÉRAPEUTIQUE

Thèse présentée et soutenue publiquement

le 16 Décembre 1966

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par JEANPIERRE Gilles

Ancien externe des Hôpitaux de Nancy

Ancien élève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

né le 14 Avril 1940

à Le Thillot (Vosges)

Examineurs de la Thèse :

MM. BEUREY, Professeur

, Président

LAMARCHE, Professeur

LARCAN, Professeur

LACOSTE, Maître de Conférences Agrégé

} Juges



Digitized by the Internet Archive
in 2026

L'INTOXICATION SALICYLEE PERCUTANEE

ETUDE CLINIQUE, BIOLOGIQUE

ET THERAPEUTIQUE

Thèse présentée et soutenue publiquement

le 16 Décembre 1966

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par JEANPIERRE Gilles

Ancien externe des Hôpitaux de Nancy

Ancien élève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

né le 14 Avril 1940

à Le Thillot (Vosges)

Examineurs de la Thèse :

MM. BEUREY, Professeur

} Président

LAMARCHE, Professeur

LARCAN, Professeur

} Juges

LACOSTE, Maître de Conférences Agrégé



UNIVERSITÉ DE NANCY
FACULTÉ DE MÉDECINE

Doyen : M. A. BEAU

Assesseur : M. C. BURG

Doyens honoraires

MM. LUCIEN, PARISOT, SIMONIN

Professeurs honoraires

MM. JEANDELIZE, SANTENOISE, CHAILLEY-BERT, HAMANT, MUTEL,

FRANCK, MELNOTTE, VERMELIN, GUILLEMIN, HOUPERT

Professeurs

Anatomie	M. CAYOTTE
Anatomie pathologique	M. FLORENTIN
Bactériologie et parasitologie	M. HELLUY
Chimie biologique	M. WOLFF
Clinique chirurgicale A	M. CHALNOT
Clinique chirurgicale B	N...
Clinique chirurgicale infantile	M. BEAU
Clinique chirurgicale et gynécologique	M. BERTRAND
Clinique dermato-syphiligraphique	M. BEUREY
Clinique médicale A	M. HERBEUVAL
Clinique médicale B	M. KISSEL
Clinique de neurologie et psychiatrie	M. ARNOULD G.
Clinique de neuro-chirurgie	M. LEPOIRE
Clinique obstétricale	M. HARTEMANN J.

Clinique ophtalmologique	M. THOMAS
Clinique oto-rhino-laryngologique	M. GRIMAUD
Clinique de pédiatrie et puériculture	M. NEIMANN
Clinique de pneumo-phthisiologie	M. LAMY
Clinique rhumatologique	M. LOUYOT
Clinique stomatologique	M. GOSSEREZ
Clinique des voies urinaires	N...
Electro-radiologie clinique	M. ROUSSEL
Embryologie	M. DOLLANDER
Histologie	M. LEGAIT
Hydrologie thérapeutique et pharmacologie	M. LAMARCHE
Hygiène et médecine sociale	M. SENAULT
Médecine légale	M. HEULLY
Médecine du travail et réadaptation	M. PIERQUIN
Pathologie chirurgicale	M. LOCHARD
Pathologie médicale	M. HARTEMANN P.
Physiologie	M. ARNOULD P.
Physio-pathologie respiratoire	M. SADOUL
Physique	M. BURG
Séméiologie chirurgicale	M. SOMMELET
Thérapeutique	M. FAIVRE

Professeurs à titre personnel

MM. BREHANT, DUREUX, De LAVERGNE, RAUBER

Professeurs sans chaire

MM. CORDIER, DEBRY, GROSS,
LARCAN, PAYSANT, PIERSON, RIBON, RICHON

Maîtres de conférences agrégés

Anatomie et chirurgie générale	N...
Anatomie pathologique	N...
Anesthésiologie	M. PICARD
Bactériologie	M. BURDIN
Carcinologie	M. CHARDOT
Chimie	M. NABET
Chirurgie	M. BESSOT
Electroradiologie	M. ANTOINE
Electroradiologie	Mme TREHEUX
Electroradiologie	N...
Electroradiologie	N...
Hématologie	M. STREIFF
Hématologie	M. PETERS
Histologie	M. GRIGNON
Hygiène	M. FOLIGUET
Médecine et thérapeutique	M. BABEAU
Médecine et thérapeutique	M. CUNY
Médecine et thérapeutique	M. GAUCHER
Médecine et thérapeutique	M. GILGENKRANTZ
Médecine et thérapeutique	M. GRILLIAT
Médecine et thérapeutique	M. SCHMITT
Médecine et thérapeutique	N...
Médecine légale	M. de REN
Neuro-chirurgie	M. MONTAUT
Neurologie et psychiatrie	M. TRIDON
Neurologie et psychiatrie	M. LAXENAIRE
Pathologie expérimentale	M. LACOSTE
Pharmacologie	N...
Pédiatrie et puériculture	M. MANCIAUX
Pneumo-phtisiologie	M. ANTHOINE
Physiologie	M. BOULANGÉ
Physiologie	M. BOURA
Physiologie	M. BOUVEROT
Physique	M. MARTIN
Physique	M. ROBERT

Agrégés en exercice

Chirurgie	M. BENICHOUX
Chirurgie	M. MICHON
Chirurgie	M. GROSDIDIER
Chirurgie	M. PREVOT
Chirurgie	M. VICHARD
Chirurgie	M. FRISCH
Médecine	M. HURIET
Médecine légale et médecine du travail	M. PERNOT
Ophtalmologie	M. ALGAN
Oto-rhino-laryngologie	M. WAYOFF
Urologie	M. GUILLEMIN

Agrégés libres

MM. ANDRE, ARNULF
Secrétaire : M. SEUROT

La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend ni les approuver, ni les improuver.

A notre Président de Thèse,

Monsieur le Professeur BEUREY

Professeur de Clinique Dermato-Syphiligraphique
Médecin des Hôpitaux

Il nous a accueilli dans son service comme externe. Encouragé par sa bienveillante sollicitude, séduit par l'étendue de son érudition, la richesse de ses talents pédagogiques et la très haute tenue morale de son enseignement, nous le prions de bien vouloir accepter ici l'expression de notre profonde gratitude et le gage de notre respectueux attachement.

A nos Juges,

Monsieur le Professeur LAMARCHE
Professeur d'Hydrologie Thérapeutique et Pharmacologie

Nous lui devons nos premières notions théoriques de Pharmacologie dispensées avec tant de rigueur et de clarté au cours de ses leçons magistrales.

Il a bien voulu s'intéresser à notre travail, et nous lui sommes reconnaissant d'avoir accepté de faire partie de notre jury de thèse, et le prions de croire à notre entier dévouement.

Monsieur le Professeur LARCAN
Professeur sans chaire

Au cours de notre stage d'externe dans son service à la Clinique Médicale A, nous avons pu bénéficier des qualités de son enseignement clinique, riche, brillant et précis.

En acceptant de juger ce travail, il nous a donné une marque toute particulière de sa bienveillance. Qu'il veuille bien trouver ici le témoignage de notre respectueuse reconnaissance,

Monsieur le Professeur Agrégé LACOSTE
Maître de Conférences Agrégé de Pathologie Expérimentale

*Qui s'est intéressé et nous a aidé dans ce travail
avec une grande amabilité et nous a fait l'honneur
de le juger,*

*Nous tenons à lui exprimer nos remerciements
et à l'assurer de notre gratitude.*

A Monsieur le Médecin-Général Inspecteur BORON

Professeur Agrégé du Val-de-Grâce
Directeur de l'Ecole du Service de Santé Militaire
et de l'Hôpital Militaire d'Instruction Desgenettes
Officier de la Légion d'Honneur

A Monsieur le Professeur Agrégé FOLIGUET

Maître de Conférences Agrégé d'Hygiène
Bactériologiste des Hôpitaux des Armées
Médecin Lieutenant-Colonel
Médecin-Chef de l'Hôpital Militaire Sédillot
Chevalier de la Légion d'Honneur

A Monsieur le Médecin-Commandant HENRY

Chef du Service d'Ophtalmologie de l'Hôpital Militaire Sédillot
Commandant le détachement E.S.S.M. de Nancy

A MA MERE, A MON PERE,

*Que ce faible témoignage de reconnaissance et
d'affection soit pour eux la promesse d'un avenir
toujours inspiré de leur exemple.*

A MA FEMME,

A MON FILS,

A MON FRERE

A MES BEAUX-PARENTS,

avec ma profonde affection

A MES BEAUX-FRERES,

A TOUTE MA FAMILLE ET BELLE-FAMILLE,

A MES AMIS,

A MES CAMARADES

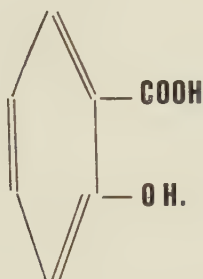
de l'Externat des Hôpitaux de Nancy
et de l'Ecole du Service de Santé Militaire

SERMENT

Sur ma conscience, en présence de mes Maîtres et de mes Condisciples, je jure d'exercer la médecine suivant les lois de la morale et de l'honneur, et de pratiquer scrupuleusement tous mes devoirs envers les malades, mes confrères et la société.

INTRODUCTION

L'acide Salicylique ou acide ortho-hydroxy-benzoïque de formule :



préparé actuellement par procédés synthétiques a donné naissance à de nombreux dérivés obtenus par salification sur le groupement acide (salicylates), ou par substitution sur le groupement phénol (acide acétyl-salicylique).

Leurs vertus pharmaceutiques connues, appréciées et très abondamment employées dans toutes les branches de la thérapeutique font trop souvent oublier leurs inconvénients.

A la Clinique Dermatologique de Nancy, nous avons observé et traité un cas d'intoxication percutanée par acide salicylique chez une enfant. Cette observation sera la base de notre étude.

Mais si nous portons beaucoup d'intérêt aux problèmes dermatologiques au cours de la description de cette intoxication par voie cutanée, nous ne pouvons isoler ce cas particulier du grand chapitre des intoxications par les dérivés salicylés, dominé sans conteste par l'acide acétyl-salicylique.

Dans une première partie, nous décrirons le tableau de l'intoxication par l'acide acétyl-salicylique ou aspirine, puis, plus longuement, et à l'aide des cas relevés dans la littérature médicale mondiale, nous étudierons l'intoxication par pommades salicylées en dermatologie et tous les problèmes souvent complexes et peu connus qui s'y rapportent. Nous terminerons par une étude commune sur l'explication physio-pathologique de l'action toxique des salicylés, et par le traitement de ces intoxications.

HISTORIQUE DE L'INTOXICATION PAR L'ASPIRINE

L'emploi du salicylate de soude fut préconisé en France par Germain SEE (Communication de l'Académie de Médecine en Juin 1877). Malgré l'amélioration considérable que cette médication devait apporter dans le traitement du rhumatisme articulaire aigu, son introduction rencontra dès le début une vive résistance. Prescrit à doses élevées, ses ennemis lui reprochèrent d'avoir fréquemment déclenché des réactions d'intolérance inquiétantes, dont le signe le plus remarquable était la dyspnée.

En 1882, QUINCKE traitant des diabétiques par le salicylate, constate dans de nombreux cas une dyspnée avec respiration ample et profonde, et il se pose un problème de diagnostic grave : s'agit-il d'un coma diabétique ou d'une intoxication par le salicylate ? Quelques heures après l'arrêt du traitement salicylé, l'état des malades redevient normal, et QUINCKE conclut qu'il s'agissait là de signes d'intoxication.

En 1903, LEES, pour parer à tout risque, ajoute systématiquement une dose double de bicarbonate de soude à tout traitement par le salicylate, car selon lui, l'origine des troubles toxiques est due uniquement à l'apport des radicaux acides dans le milieu sanguin.

En 1906, LANGMEAD cite 7 observations d'intoxication salicylée survenant chez des enfants atteints de rhumatisme articulaire aigu, et attire particulièrement l'attention sur la présence de corps cétoniques dans les urines de ces malades, il fait remarquer en outre, le rôle illusoire du bicarbonate de soude, qui n'a pu empêcher l'apparition de phénomènes toxiques.

En 1923, l'Acido-Cétose salicylée observée cliniquement est confirmée par des techniques de laboratoires nouvelles (recherches de la réserve alcaline et des stigmates urinaires) par DELORE et DANIELOPOLU.

En 1931, GERBERT signale une alcalose respiratoire après l'absorption de salicylates.

Mais si l'on a appris à connaître les troubles cliniques et biologiques des composés salicylés, leur emploi devient plus fréquent, les présentations plus nombreuses : présentation classique en comprimés très connue du public et utilisée très fréquemment sans conseil médical : nombreuses préparations modernes plus agréables à absorber et aiguissant même la gourmandise des enfants (comprimés ou poudres effervescents, sucrés, aromatisés, ou incorporés au « chewing-gum » en Amérique).

Dès lors, le nombre des intoxications salicylées s'élève d'une façon exceptionnelle. Dans les pays Anglo-Saxons, l'intoxication est si bien connue du public, qu'elle devient un moyen de suicide courant : de 1938 à 1942, l'Angleterre compte 205 suicides à l'aspirine, soit 17 % du nombre total des suicides. En France, ce mode de suicide est exceptionnel. La cause accidentelle, durant un traitement, par méprise ou ignorance, reste très fréquente surtout chez l'enfant où l'âge de 5 ans est l'âge optimum d'intoxication.

Cette intoxication occupe actuellement la 2^e place en France, après le bicarbonate de soude. En Angleterre, 21 enfants sont morts de 1950 à 1952. Aux U.S.A., pour la seule année 1952, 86 enfants de moins de 5 ans sont décédés. Dans ce même pays, 389 personnes sont décédées de 1952 à 1956, et 526, de 1933 à 1943.

TABLEAU CLINIQUE DE L'INTOXICATION SALICYLÉE APRÈS ABSORPTION EXCESSIVE, VOLONTAIRE, OU ACCIDENTELLE D'ASPIRINE

L'importance des accidents toxiques varie avec la dose d'aspirine réellement absorbée.

A. L'INTOXICATION LEGERE se traduit par :

— *Des troubles digestifs* : nausées, vomissements, douleurs épigastriques, douleurs abdominales de topographie variable, anorexie complète.

— *Des troubles neuro-sensoriels* : vertiges, céphalées, bourdonnements d'oreille continus, voire même surdité, parfois une somnolence facile à vaincre ou une agitation excessive.

— *Une discrète hyperpnée.*

— *Une albuminurie* minime et transitoire.

Plus rarement on remarque quelques petites hémorragies cutanées ou digestives, qu'objectivera un melœna. Ces accidents disparaissent en une journée au plus tard si l'absorption du toxique est arrêtée et si une réhydratation suffisante est mise en route, pour beaucoup d'auteurs, tout autre traitement est inutile.

B. LES INTOXICATIONS GRAVES :

Elles évoluent en 2 phases bien distinctes du point de vue biologique mais confondues du point de vue clinique.

1) L'intoxication grave avec alcalose gazeuse isolée.

Elle se définit par la prédominance des signes *d'excitation bulbaire* :

— Une hyperthermie de 38° - 39° qui peut encore s'accroître en phase terminale.

— Une tachycardie.

— Une hyperglycémie modérée.

A ces signes d'excitation bulbaire s'ajoutent *des signes d'atteinte cérébrale* :

-- Bourdonnements d'oreille continus allant jusqu'à la surdité.

— Modification du caractère, torpeur, confusion, délire, hallucinations, convulsions, coma.

Des signes d'intolérance digestive : nausées, vomissements, douleurs gastriques et abdominales, quelquefois un melœna.

L'hyperpnée et les vomissements amènent rapidement une déshydratation importante, surtout chez l'enfant. Il peut exister en outre une tendance à la tétanie par alcalose et déplétion potassique. A ce stade la salicylémie dépasse souvent 400 mg/litre.

Le pH sanguin augmente : supérieur à 7,41.

Le CO₂ total s'effondre.

Le malade s'enfonce dans un coma profond et la mort peut survenir précocement par œdème du poumon ou accident neurologique. Mais après 8 à 16 heures, l'élimination rénale du toxique permet souvent l'atténuation des troubles.

2) *L'intoxication grave mixte avec alcalose gazeuse et acido-cétose.*

En effet, les 2 troubles peuvent s'associer ou se succéder. Les signes cliniques sont les mêmes : l'hyperpnée reste au premier plan, les troubles cérébraux s'accroissent, il apparaît des hémorragies par hypoprothrombinémie qui sont de mauvais pronostic.

Au point de vue biologique :

— Cétonémie	}	importantes.
— Cétonurie		

— CO₂ total du plasma abaissé.

— Pa CO₂ diminuée.

— Le pH plasmatique permet lui seul, de déterminer à quelle phase on se trouve : il peut être normal, élevé ou abaissé.

— La kaliémie est parfois abaissée.

- Glycosurie
 - Albuminurie
 - Hématurie
 - Hyperazotémie
- } fréquentes.
- Une hypoprothrombinémie témoin d'une atteinte hépatique est parfois inférieure à 20 %.

L'œdème du poumon, la subite dépression respiratoire, le collapsus cardio-vasculaire, l'anurie ou l'infection broncho-pulmonaire peuvent clorent tragiquement ce tableau.

Au cours de tout traitement par l'aspirine, il est prudent de ne jamais dépasser la dose maxima qui est de 0,15 g/kg pour l'enfant et 6 g par jour pour les adultes.

Durant le traitement du rhumatisme articulaire aigu chez l'enfant et chez l'adulte, les doses de salicylés pour être efficaces doivent être importantes. Aussi devra-t-on surveiller au cours des jours l'apparition de signes toxiques qui commanderont l'arrêt ou la diminution du traitement.

Il est nécessaire d'apprendre aux parents et aux enfants que l'aspirine n'est pas un médicament inoffensif, mais qu'absorbée d'une façon inconsidérée, pour une algie ou une poussée thermique banale, il devient un toxique grave et meurtrier.

HISTORIQUE DE L'INTOXICATION SALICYLÉE PAR VOIE CUTANÉE

HOMERE, dans l'Antiquité, nous rapporte déjà des cas d'empoisonnements par voie cutanée : nombre de despotes et de personnages importants furent ainsi débarrassés de la scène politique par leurs adversaires, par application cutanée discrète de poisons violents.

Les vertus thérapeutiques de l'acide salicylique en dermatologie furent découvertes par PLINE L'ANCIEN et DIOSCORIDE (médecin Grec) au premier siècle de notre ère. PLINE, dans son « Histoire Naturelle » recommande son utilisation sous forme d'écorce fraîche, ou de décoction de feuilles de saule (salicacées) en application directe sur la peau, pour le traitement des callosités, des cornes cutanées, et de diverses dermatoses.

Au Moyen-Age, l'emploi d'Ulmaire et de Polygala (plantes contenant de l'acide salicylique à l'état combiné sous forme d'esters) sert à l'élaboration de pommades ou d'emplâtres ; formules mystérieuses et ténébreuses, recherches de sorciers ou de charlatans, qui souvent dans un but malveillant et criminel, ajoutaient de dangereux poisons.

En 1838, PIRIA isole l'acide salicylique de la salicine (glucoside présent dans l'écorce du peuplier et du saule).

L'emploi thérapeutique sérieux de l'acide salicylique par voie cutanée commence en 1874 quand KOLBE et LAUTEMANN synthétisent ce produit à partir du phénol. La dermatologie va adopter immédiatement ce médicament et le présenter sous diverses formes : bains, pommades, emplâtres, solutions à différentes concentrations. A cette époque, c'est surtout la propriété antiseptique et antiparasitaire (gale), (phtiriase) qui est recherchée.

En 1880, l'Allemand BEYER désinfecte des eczémats étendus par immersion complète du malade dans un bain contenant une solution d'acide salicylique. Les résultats sont bons. BEYER note alors le premier, l'apparition d'acide salicylique dans l'urine des malades ainsi traités.

JUHL en 1884, après badigeonnage des jambes d'un malade atteint d'eczéma avec une solution alcoolisée et à 2 % d'acide salicylique,

retrouve lui aussi, des traces d'acide salicylique dans les urines de ce malade.

Ce phénomène est alors mentionné par un bon nombre d'auteurs. INGRIA en Italie, en 1886, note la présence d'acide salicylique dans les urines d'un malade 5 heures 1/2 après l'application cutanée d'une solution ne contenant que 0,25 % d'acide salicylique.

Simultanément l'Allemand VOGEL teste l'absorption de l'acide salicylique sur sa propre peau, et 45 minutes après une onction de 2 grammes d'acide salicylique, son urine montre la présence de ce corps. Ces deux auteurs sont d'accord pour affirmer que l'acide salicylique passe très rapidement la barrière cutanée, que la peau soit saine ou malade, et que très vite, l'acide ayant envahi le milieu intérieur, apparaît dans l'urine. Mais, ils ne sont pas conscients du danger que représente ce phénomène, au contraire, ils voient là un fait favorable dans l'utilisation et les qualités de pénétration de l'acide salicylique.

En 1894, DU MESNIL, LINOSSIER et AUBERT à Lyon, étudient l'absorption cutanée de l'acide salicylique.

En 1895, WYSS à Zurich, décrit la première intoxication mortelle due à l'application d'une pommade salicylée chez un enfant atteint de gale.

En 1904, le médecin militaire SUMMONS en Australie, cite un second cas mortel par application de pommade salicylée dans un cas de psoriasis généralisée chez un garçonnet de 10 ans.

Le Viennois GUNDORO, montre que la peau saine absorbe facilement l'acide salicylique, et que l'on peut augmenter l'absorption en massant activement la pommade sur la peau.

LENARTOWICZ en 1914, étudie la résorption de l'acide salicylique et cite 2 cas d'intoxication mortelle, dont un jeune homme de 16 ans atteint d'un lupus au niveau des 2 jambes. Ce patient succomba en 24 heures.

En 1919, ZUMBROICH en Allemagne, rapporte un cas mortel chez un enfant.

KLEISS en 1921, décrit un cas mortel chez un enfant de 5 ans décédé en 48 heures.

KALBE en 1923, cite lui aussi la mort par intoxication salicylée d'un enfant de 7 ans en 48 heures.

En 1928, LESLIE et ROBERTS en Amérique citent 2 cas d'intoxication mortelle par pommade salicylée.

En 1929, MONCORPS étudie le premier et d'une façon détaillée l'absorption cutanée de l'acide salicylique en fonction des différents excipients.

LAWSON et KAYSER en 1937, rapportent 2 cas mortels.

En 1937, SANNICANDRO en Italie, mentionne un cas mortel.

En 1939, ORMEA à Naples, publie un cas mortel.

Dès lors, il ne sera plus fait de publication sur des intoxications mortelles par pommade salicylée, mais des auteurs décriront encore des intoxications graves où la réanimation, l'arrêt du traitement, la connaissance du toxique, permettront une issue favorable.

Ces cas récents sont au nombre de 8.

En 1950, YOUNG en Virginie, décrit un cas d'intoxication chez une fillette de 10 ans, traitée par acide salicylique pour une ichtyose.

Cette même année, CAWLEY, NILS, PETERSON à Charlottesville (U.S.A.), citent 1 cas d'intoxication par pommade salicylée chez un enfant.

En 1958, SIDL, REINBERG, HINCKY, BOURGEOIS, SPINASSE, décrivent 2 cas d'intoxication chez 2 adultes au cours du traitement d'une érythrodermie psoriasiforme.

En 1964, WEISS et LEVER à Boston, citent 3 cas d'intoxication par l'acide salicylique survenant chez 3 adultes.

En septembre 1965, à la Clinique Dermatologique de Nancy (Service de Monsieur le Professeur BEUREY, un enfant de 7 ans, traitée par pommade salicylée pour une ichtyose rebelle, montre brusquement des signes d'intoxication.

DESCRIPTION DE L'INTOXICATION SALICILÉE PAR VOIE CUTANÉE

INTRODUCTION :

Quelle est la place des intoxications médicamenteuses par voie cutanée, dans le volumineux chapitre de la toxicologie pharmaceutique ?

Certes, dans la pratique journalière, elles sont effacées par des intoxications médicamenteuses beaucoup plus courantes (barbituriques, cyanures, stupéfiants, strychnine, hypoglycémiants de synthèse ou digitaliques, etc...) mais il est très étonnant d'apprendre, que depuis le début du siècle, 27 produits à usage cutané ont déclenché des intoxications aiguës, et que 19 de ces 27 produits ont été la cause de 50 intoxications mortelles.

Nous citerons à titre documentaire les plus importants :

— L'Acétate de Plomb : emplâtres pour le traitement des brûlures. - 2 cas mortels.

— Les sels de Bismuth : pommades à 10 % sur brûlures. - 5 cas mortels.

— Alcool éthylique : sur compresse : Quelques cas mortels chez de jeunes enfants et des nourrissons.

— Le permanganate de Potassium : en dilution dans des bains. - 1 cas mortel.

— L'acide Borique : pommade à 10 %. - 1 cas mortel chez un enfant de 2 ans. — Poudre à 5 %. - 1 cas mortel chez un enfant.

— L'arsenic : employé dans le traitement externe des parasitoses (gale). — Poudre : solution à 2,5 %. - 4 cas mortels.

— Soufre : pommade. - 1 cas mortel.

— Teinture d'iode : badigeonnages étendus. - 5 cas mortels.

— La cantharidine : 1 cas mortel.

— L'acide tannique : 1 cas mortel.

— L'acide Pyrogallique : vieux traitement des lupus tuberculeux et des psoriasis. Sous forme de pommades. - 1 cas mortel.

— Le Naphtol : pommades à 15 %, traitement de la gale. - 6 cas mortels : 4 enfants, 2 adultes.

— La résorcine : pommades à concentration élevée jusqu'à 80 % parfois. - 7 cas mortels : 6 enfants, 1 adulte.

— Le thallium : incorporé récemment en Amérique dans des pommades épilatoires, a été la cause de plusieurs intoxications aiguës.

De tous ces produits à usage cutané, les préparations à base d'acide salicylique sont les plus meurtrières, avec 13 cas mortels et plusieurs intoxications aiguës graves.

Cependant les accidents par application cutanée médicamenteuse sont dans la majorité des cas des accidents d'intolérance qui se limitent à des réactions locales, ou donnent des dermites généralisées, et favorisent l'apparition de troubles généraux. Ces accidents peuvent survenir après application d'une substance déterminée, et, ultérieurement être à l'origine d'une sensibilisation à un groupe de substances parentes du point de vue chimique. C'est ainsi qu'ont été décrites les sensibilisations du groupe sulfamides - procaïne, du groupe thiazinique (phénergan, largactil, etc...), du groupe de la streptomycine (néomycine, soframycine, etc...). Cette sensibilisation acquise par voie épidermique peut donner lieu à une sensibilisation générale telle que l'absorption digestive ou l'injection du médicament responsable de la dermite, peuvent provoquer un accident grave. Nous ne citerons qu'un exemple classique : celui des accidents mortels survenant après injection de pénicilline à des malades ayant été sensibilisés à cet antibiotique par des applications locales. Ces sensibilisations, qui se traduisent le plus souvent par des dermites aiguës, peuvent donner lieu à des phénomènes de photosensibilisation. C'est ainsi que l'application locale de phénergan peut être responsable, à distance, d'un eczéma des régions découvertes exposées à la lumière.

Tout traitement par voie cutanée comme les traitements par voie générale, est soumis à certaines obligations qu'il ne faut ni minimiser, ni ignorer, si l'on veut éviter des accidents toxiques ou d'intolérance parfois mortels.

ÉTUDE D'UN CAS D'INTOXICATION SALICYLÉE PERCUTANÉE PAR POMMADE A LA CLINIQUE DERMATOLOGIQUE DE NANCY

Il s'agit de l'enfant R... Véronique, âgée de 7 ans, présentant une ichtyose généralisée sur laquelle se greffe un eczéma rebelle. L'enfant est hospitalisée le 19.8.1965 en vue d'un traitement de sa dermatose après aggravation au cours d'une cure thermale.

A l'entrée : l'examen général est normal. On ne note aucun antécédent personnel particulier : pas d'asthme ni de phénomènes allergiques. Au point de vue dermatologique on note des lésions eczématiformes disséminées sur peau ichtyosique typique sèche et desquamante. L'eczéma a été soigné et guéri, et l'on entreprend un décanage de l'ichtyose par vaseline salicylée selon la formule suivante :

— Glycérine	80 g
— Eau de laurier-cerise	8 g
— Acide salicylique	75 g
— Lanoline	120 g
— Vaseline	200 g

La concentration salicylée est à 15 %.

Cette onction généralisée suivie de pansement est faite le 13.9.1965, puis le 14 au matin ; dans l'après-midi et la soirée du 14, l'enfant de tempérament alerte et fort éveillé gémit, pleure, et refuse toute nourriture. Elle ne joue plus et semble légèrement obnubilée. Vers le soir, on note quelques arthralgies au niveau du coude et surtout elle se plaint de douleurs dans la fosse iliaque droite. A l'examen clinique, on ne remarque aucune défense, pas de point de Mac Burney. La température est normale. L'enfant n'a pas vomi. L'auscultation pulmonaire et cardiaque est normale. L'examen neurologique est négatif, aucune raideur de la nuque. Seule l'obnubilation discrète étonne l'entourage médical.

Durant la nuit, l'enfant se lève en proie à un cauchemar puis se rendort, mais le 15 au matin, donc 2 jours après le début du traitement externe, nous constatons une polypnée intense régulière

et rapide. L'auscultation pulmonaire est strictement normale : on exclut donc la notion de pneumopathie infectieuse ou asthmatique ; on écarte celle d'une obstruction laryngée mécanique, et l'on envisage alors la possibilité d'une polypnée d'origine métabolique. Il s'y ajoute des troubles de la conscience tels que obnubilation et somnolence ; l'enfant ne répond pas aux questions, mais réagit aux excitations provoquées. Le pouls est rapide, ample, à 128. Les pupilles restent normales. Il n'existe pas d'hypersudation.

Après l'élimination de la possibilité d'intoxication par absorption de comprimés, on évoque celle d'une intoxication par voie transcutanée, du fait de l'application de cette pommade salicylée.

Un bilan biologique et de l'équilibre acido-basique est entrepris sur le champ.

On note le 15.9.1965 dans le sang artériel :

	Résultats	Valeurs normales
— pH	7,485	7,41
— CO ₂ total	24,5 vol. %	60 %
— Pa CO ₂	14,5 mm Hg	40 mm Hg
— Sa O ₂	60 %	99 %
— Hématocrite	36 %	

Donc alcalose ventilatoire par hyperventilation, réserve alcaline effondrée.

Le culot urinaire ne montre ni sucre, ni albumine.

— Urée	0,26 g
— Glycémie	1 g
— V.S.	21-50 mm
— G.R.	3 900 000
G.B.	14 500
Polynucléaires	60 %
Lymphocytes	17 %
— Ca sérique	0,103 g/litre
— Phosphore	0,050 g/litre
— Présence d'acétone dans les urines.	

Le bilan biologique termine, un bain est donné à l'enfant, puis un traitement actif des perturbations acido-basiques entraînées par l'ion salicylate est entrepris. On perfuse alors un flacon de THAM de 250 cc.

20 minutes après le début de la perfusion, on note une diminution du rythme respiratoire. L'enfant est plus présente ; les troubles de la conscience régressent. Le pouls reste cependant rapide. On continue à perfuser la fin du flacon et un deuxième flacon de THAM à vitesse lente pendant 2 heures et demie.

Un second bilan de l'équilibre acido-basique est alors pratiqué : les résultats sont les suivants :

	Résultats	Valeurs normales
— pH	7,455	7,41
— CO ₂ total	40,5 vol. %	60 %
— Pa CO ₂	29,8 mm Hg	40 mm Hg
— Sa O ₂	50 %	99 %
— Hématocrite	37 %	40 %

L'alcalose a donc très légèrement diminué, et la R.A. s'est nettement élevée. L'hypoxie n'a pas régressé, au contraire.

Il persiste encore une acidose métabolique compensée. La réhydratation est poursuivie dans la journée et la nuit avec 2 flacons de sérum glucosé de 250 cc contenant chacun 1 g de Cl Na et 1 g de ClK, sans insuline, sans barbiturique.

Vers le soir, l'enfant a tendance à s'agiter. Une hyperthermie à 38°5 et une tachycardie à 124 subsistent. La température monte à 90° à 3 heures du matin, mais l'enfant dort tranquillement et ne se plaint de rien.

Le matin du 16, au réveil, elle est reposée, calme, respirant normalement totalement consciente. L'examen général est négatif. On note toujours la présence d'acétone dans les urines, quelques traces d'albumine. L'enfant commence à se réhydrater par voie buccale, par jus de fruits, puis s'alimente normalement au repas de midi.

Au total elle a reçu :

- 2 flacons de 250 cc de THAM
- 2 flacons de sérum glucosé de 250 cc
- 2 g de Cl Na
- 2 g de Cl K.

Un nouveau bilan biologique montre :

- absence de sucre dans les urines

- 0,35 g d'albumine
- N.F. : G.R. 3 700 000
G.B. 5 700
- V.S. : 15-55 mm
- Urée : 0,30
- Glycémie : 0,92.

Quant à l'équilibre acido-basique, la ponction artérielle du 18.9.1965 donne :

	Résultats	Valeurs normales
— pH	7,945	7,41
— CO ₂ total	57,1 vol. %	60 %
— Pa CO ₂	33,4 mm Hg	40 mm Hg
— Saturation oxy Hb	99 %	99 %
— Hématocrite	30 %	40 %

LES CAS D'INTOXICATION SALICYLÉE
PAR VOIE CUTANÉE DÉCRITS DANS LA
LITTÉRATURE MÉDICALE MONDIALE

2^e CAS

(CAWLEY - Charlottesville 1951)

Il s'agit d'un garçonnet de 6 ans, hospitalisé à l'hôpital de Charlottesville le 6 octobre 1950, pour une ichtyose généralisée. Il pèse 20,8 kg. Il est en bon état général. Plusieurs onctions d'une pommade salicylée de 2 à 5 % pendant 3 semaines sont pratiquées. Son état s'améliore.

Nouvelle hospitalisation le 13 juillet 1951, et un traitement par pommade salicylée à 10 % est prescrit. Il reçoit 180 g de pommade le 1^{er} jour. Cinq heures après la dernière application, il est pris de vomissements répétés, et de douleurs abdominales. Il devient nerveux et irritable, refuse de répondre aux questions, et semble sourd à toute parole. Son rythme respiratoire augmente de 20 à 36 mouvements/minute. Le diagnostic d'intoxication est fait, et le traitement est arrêté.

La réanimation d'urgence comporte :

- 600 cc de chlorure de sodium,
- 400 cc de glucose à 5 %.

Le jour suivant :

- 720 cc de lactate de sodium,
- 400 cc de glucose à 5 %.

Après ce traitement, les signes d'intoxication ont disparu.

Au moment de l'intoxication, le taux d'acide salicylique dans le sang était de 46 mg/100 ml.

Les urines donnent une réaction acide.

Acétonurie + + +.

Après la perfusion de lactate de sodium, la réserve alcaline est de 42 volumes %.

48 heures après : 16 mg d'acide salicylique dans le sang.

Trois jours après, il n'y a plus d'acide salicylique dans le sang.

3° CAS

(YOUNG (G. J.) et CAWLEY - Virginie 1952)

Il s'agit d'une fillette de 10 ans, atteinte d'une ichtyose.

Elle a été suivie depuis l'âge de 3 ans, à l'hôpital universitaire de Virginie. Elle entre pour une nouvelle hospitalisation, car son état s'est aggravé. C'est une enfant chétive, mal nourrie, pesant 18 kg. L'atteinte ichtyosique est généralisée, avec atteinte sévère du cuir chevelu.

On prescrit un traitement par pommade salicylée à 3 % en application toutes les 4 heures, avec pansements chauds et humides

Au 2^e jour de ce traitement, l'enfant devient irritable, puis somnolente.

Au 3^e jour : Anorexie complète, vomissements abondants bilieux, et douleurs abdominales.

Au 4^e jour : Elle pleure continuellement, et a l'impression de voir des insectes marcher sur son lit.

Au 5^e jour : Somnolence intense (elle s'endort durant un bain). Elle a un langage incohérent, et refuse toujours toute alimentation.

Au 6^e jour : Elle est en proie à des hallucinations.

Au 7^e jour : Etat léthargique, et ne peut répondre aux questions posées. Le diagnostic d'intoxication est alors posé, confirmé par les dosages biologiques, immédiatement pratiqués.

— 40 mg/100 ml d'acide salicylique dans le sang.

— 35 mg/100 ml dans les urines.

12 heures après :

— 28 mg/100 ml d'acide salicylique dans le sang.

— 35 mg/100 ml dans les urines.

16 heures après :

— Il n'y a plus d'acide salicylique dans le sang.

— Numération-formule normale.

— Temps de saignement : 4 mn.

— Temps de coagulation : 7 mn.

— Urée sanguine : 40 mg/litre.

— Réserve alcaline : 49,1 volume %.

— Légère glycosurie.

— Légère hématurie et cylindrurie.

— E.C.G. normal.

— E.E.G. ondes lentes généralisées, sans signes de focalisation.

Après l'arrêt du traitement, les signes cliniques disparaissent en 24 heures.

4^e CAS

(WEISS - LEVER, Boston 1964)

Il s'agit d'une femme de 39 ans, atteinte d'un psoriasis depuis 10 ans.

A l'entrée on note des plaques psoriasiques étendues, envahissant le cuir chevelu, le tronc, les bras, et les jambes.

On prescrit l'application d'une pommade salicylée à 6 %, à renouveler six fois par jour ; un traitement journalier par ultra-violets, un bain matin et soir, et un shampoing.

Le 2^e jour du traitement, la malade se plaint de céphalées et de nausées.

Au 3^e jour : Nausées, vertiges, surtout après les séances d'ultra-violets.

Au 5^e jour : Les nausées et les vertiges sont plus intenses. Hypo-acousie et bourdonnements d'oreille.

Au 10^e jour : On arrête les ultra-violets.

Au 11^e jour : Apparition d'une dyspnée qui fait penser au diagnostic d'une intoxication salicylée, et le traitement est arrêté immédiatement. Le taux sanguin d'acide salicylique est alors de 64 mg/100 ml.

Au 13^e jour : Il est de 53 mg/100 ml.

Au 14^e jour : Tous les signes cliniques sont disparus.

Au 15^e jour : Le traitement par pommade salicylée est remis en route, à raison de 6 applications par jour, sans qu'aucun signe d'intoxication ne réapparaisse.

5^e CAS

(WEISS - LEVER, Boston 1964)

Il s'agit d'une femme de 47 ans, présentant depuis 11 ans, un psoriasis qui depuis 3 mois s'est largement étendu.

A l'entrée, on note des lésions psoriasiformes, couvrant le tronc et le cuir chevelu, et quelques plaques au niveau des bras et des jambes.

On prescrit l'application d'une pommade salicylée à 3 %, six fois par jour ; une exposition aux rayons ultra-violets journalière, un bain matin et soir et un shampoing.

Au 4^e jour de traitement, la malade se plaint d'une fatigue généralisée, de céphalées persistantes, et de vertiges.

Au 6^e jour : Apparition d'une hyperpnée à 40 mouvements/mn. Le pouls est à 104, la température à 37°9. La malade est léthargique, nauséuse, couverte de sueur, se plaint d'une soif intense, et d'une baisse d'acuité auditive considérable. Dans la soirée du 6^e jour, elle prétend être paralysée et pense que les infirmières complotent contre elle. Son état est agité, et elle est prise d'hallucinations et de délire durant la nuit.

Au 7^e jour : Elle peut difficilement parler, elle est désorientée et agressive, et est la proie de nouvelles hallucinations. On évoque alors, l'intoxication par l'acide salicylique, et on arrête le traitement.

— Le taux d'acide salicylique sanguin est de 46 mg/100 ml. 10 heures après l'arrêt du traitement, il est de 37 mg/100.

Au 8^e jour : L'acide salicylique sanguin est de 23 mg/100 ml.

Au 9^e jour : On ne trouve plus trace d'acide salicylique dans le sang.

Tous les symptômes disparaissent rapidement, seule une amnésie rétrograde, remontant au 4^e jour du traitement persiste.

6^e CAS

(WEISS - LEVER, Boston 1964)

C'est un homme de 55 ans, présentant un psoriasis depuis 5 ans qui s'est brusquement aggravé.

A l'entrée, on note la présence de plaques psoriasiques sur le cuir chevelu, sur le tronc, et sur les extrémités. Les 2/3 de la surface cutanée sont atteints.

On prescrit un traitement par pommade salicylée à 6 % à raison de 6 applications journalières. Bains et savonnages : 2 fois par jour.

Au 3^e jour du traitement, on s'inquiète d'un état dépressif, avec pleurs et envie de suicide, apparu brusquement. Le malade est fatigué, souffre de vertiges à la marche, d'une hypoacousie, de bourdonnements d'oreille continuels, et d'une anorexie. Il est pris de vomissements et de diarrhées. On arrête le traitement par acide salicylique, le soir du 3^e jour.

Le 4^e jour au matin, le taux d'acide salicylique dans le sang est de 47 mg/100 ml.

Au 5^e jour : L'acide salicylique dans le sang est de 20 mg/100 ml. Tous les symptômes disparaissent.

Au 7^e jour : Le taux sanguin d'acide salicylique est nul.

7° CAS

(SIDI (E.) - REINBERG (A.) - HINCKY (M.)
et (J.) BOURGEOIS - SPINASSE, Paris)

Homme de 50 ans, présentant un psoriasis généralisé de type érythrodermique évoluant depuis 4 mois (Psoriasis en plaques limitées depuis 20 ans). Pyodermie végétante au niveau des 2 jambes, ulcérée à droite.

Lors de son hospitalisation : l'état général est satisfaisant ; cœur : bruits assourdis ; pouls : 70 ; T.A. 120/70. Aucun trouble neurologique ou digestif.

Les examens biologiques suivants sont pratiqués : B.W. négatif ; V.S. 1 h = 5 mn ; G.R. : 4 600 000 ; G.B. 14 500 ; Glycémie : 0,85 g/l. ; calcémie : 6 mEq/l. ; Urée sanguine : 0,40 g/litre. Dans les urines, traces de substances réductrices.

Traitement : compresses d'Hexomédine sur les lésions infectées des membres inférieurs. Sur le tronc et les membres supérieurs : à gauche : TTH (*) avec acide salicylique à 10 % ; à droite : avec axonge salicylée à 10 %. Aucun traitement général.

Evolution : au 3^e jour, le malade est angoissé, obnubilé, mais conscient. Il existe une polypnée, une tachycardie à 90, une hypoacousie. Au 4^e jour : même tableau clinique, mais la respiration est de type Kussmaul, et des vomissements apparaissent. L'examen de l'abdomen, l'exploration des réflexes, ne révèlent rien d'anormal. Les examens biologiques confirment le diagnostic de pré-coma acido-cétosique : réserve alcaline à 30 volumes ; glycémie : 1 g/l. ; corps cétoniques dans le sang + + + ; urée : 0,50 g/litre ; G.R. 4 800 000 ; G.B. 17 500. Dans les urines : corps cétoniques + + +, ni sucre, ni albumine.

Le traitement est interrompu, une perfusion de sérum bicarbonaté est pratiquée. Les urines du malade examinées à plusieurs reprises contenaient des quantités importantes d'acide salicylique. L'état général s'améliore rapidement. La salicylurie disparaît 2 jours après le traitement local. Après un délai de 10 jours, le malade est à nouveau traité localement par la vaseline et l'axonge salicylée à 10 % et à 5 %, avec surveillance quotidienne des urines. Le traitement est parfaitement toléré, il n'apparaît aucune cétose, ou cétonurie malgré la salicylurie.

(*) TTH = triglycérides transestérifiés hydrogénés.

8^e CAS

(SIDI (E.) - REINBERG (A.) - HINCKY (M.)
et (J.) BOURGEOIS - SPINASSE, Paris)

Il s'agit d'une femme de 33 ans, souffrant d'érythrodermie psoriasique prurigineuse évoluant depuis 10 ans. De multiples traitements locaux et régionaux furent sans résultats.

Lors de son hospitalisation, la malade est petite, maigre (40 kg), cachectique, frileuse. La radio thoracique est normale. L'examen cardiaque normal, T.A. : 130/80 ; pouls : 88. Aucun trouble digestif. Le cycle menstruel est normal. Il existe des signes de spasmophilie (Chvostek +, angoisses, tendances lipothymiques).

Les examens biologiques sont pratiqués à l'entrée : B.W. négatif, vitesse de sédimentation 1 h = 7 mn ; G.R. 4 010 000 ; G.B. 5 500 ; Hémoglobine 80 %, valeur globulaire : 0,95 ; Urée : 0,18 g/litre. Glycémie : 0,85 g/litre. Electrolytes : Ca : 4,9. k : 4,15. Na : 138. Cl : 104 mEq/l. Dans les urines : ni sucre, ni albumine, ni sang.

Traitement local : divers essais (goudron, éosine, acide salicylique dans l'axonge ou dans le TTH (triglycérides transestérifiés et hydrogénés, excipient émulsifiant et mouillant), sont pratiqués pour étudier leur tolérance et leur efficacité sur de petites surfaces de peau. A partir du 12^e jour, le TTH contenant soit du goudron, soit de l'acide salicylique (10 %) est appliqué sur de larges surfaces de peau (jambes, bras, thorax).

Evolution : jusqu'au 17^e jour, l'état général de la malade s'améliore ; les signes de spasmophilie disparaissent, l'appétit est meilleur, le poids augmente de 1 kg. Cependant un état asthénique persiste et une hypoacousie apparaît. Le 20^e jour, l'asthénie s'accroît. Le 23^e jour : vomissements. Le 24^e jour : à 2 heures du matin, apparaît assez brusquement un état sub-comateux.

A l'examen : coma vigile (la malade réagit au pincement de la peau, mais répond de manière incohérente aux questions). Réflexes tendineux présents. Pas de signe de Babinski. Réflexe pupillaire à la lumière conservé. Le fond d'œil est normal. Aucun signe méningé. Troubles sphinctériens. Rythme respiratoire de type Kussmaul, avec à l'auscultation des râles aux 2 bases. L'odeur de l'haleine est fortement acétonique. L'examen cardiaque montre des bruits assourdis, mais bien frappés ; pouls à 100 ; T.A. = 135/85. L'abdomen est souple. Foie et rate ne sont pas perçus.

Les examens biologiques pratiqués à 7 heures révèlent : Glycémie : 1,1 g/litre. Corps cétoniques dans le sang + + +. K : 5,7 ; Na : 135 ; Cl : 88 mEq/l. ; Urée sanguine : 0,50 g/litre. Réserve alcaline : 10 volumes. Cétonurie + + +, pas de glycosurie.

Traitement : Arrêt des pommades salicylées, perfusion de 500 ml de sérum bicarbonaté et de 40 ml de sérum glucosé hypertonique.

Exitus à 10 h. 30 mn.

TABLEAU RECAPITULATIF DES 8 CAS DECRITS

CAS - AUTEURS SEXE AGE	MALADIE DERMATO- LOGIQUE	ETENDUE DES LESIONS	EXAMEN GENERAL A L'ENTREE	TRAITEMENT % AC. SALICYL.	TEMPS DE LATENCE DES PREMIERS SIGNES D'INTOXI- CATION	PREMIERS SYMPTOMES	SYMPTOMES SUIVANTS	TAUX MAXIMA D'ACIDE SALICYLIQUE DANS LE SANG	DUREE DE L'INTOX. après ARRÊT DU TRAITEMENT SALICYLE	TRAITEMENT	EVOLUTION
1 ^{er} CAS Pr BEUREY Fillette R., Véronique 7 ans	Ichtyose + Eczéma	Généralisée	Normal	Pommade à 10 % Onctions 3 fois/jour	24 heures	Tr. du caractère	Arthralgies Douleurs de la fosse iliaque D Polypnée Troubles Neurol. Hyperthermie Tachycardie		36 heures	Réhydratation Tham	Favorable
2 ^e CAS CRAWLEY Garçonnet 6 ans	Ichtyose	Généralisée	Normal	Pommade à 10 %	5 heures	Vomissements Douleurs abdominales	Troubles du caractère Polypnée Hypoacousie	46 mg / 100 ml au 1 ^{er} jour du traitement	24 heures	600 cc NaCl 400 cc de glucosé à 5 %	Favorable
3 ^e CAS YOUNG-CRAWLEY Fillette 10 ans	Ichtyose	Généralisée	Chétive Poids : 18 kg	Pommade à 3 % Appliquée toutes les 4 heures	24 heures	Troubles du caractère Somnolence	Polypnée Vomissements Anorexie Douleur abdom. Tr. Neurol. Coma calme	40 mg / 100 ml au 7 ^e jour du traitement	24 heures	Réhydratation	Favorable
4 ^e CAS WEISS-LEVER Femme 39 ans	Psoriasis	Cuir chevelu Tronc Bras Jambes	Normal	Pommade à 6 % 6 fois/jour + ultra-violets	36 heures	Céphalées Nausées Hypoacousie	Polypnée Vertiges	64 mg / 100 ml au 11 ^e jour du traitement	24 heures	Réhydratation	Favorable
5 ^e CAS WEISS-LEVER Homme 47 ans	Psoriasis	Cuir chevelu Tronc Bras Jambes	Normal	Pommade à 3 % 6 fois/jour	4 jours	Céphalées Vertiges	Polypnée Troubles Neurol. Hypoacousie Coma agité	46 mg / 100 ml au 7 ^e jour du traitement	24 heures	Réhydratation	Favorable
6 ^e CAS WEISS-LEVER Femme 35 ans	Psoriasis	Cuir chevelu Tronc Bras Jambes	Normal	Pommade à 6 % 6 fois/jour	3 jours	Troubles Neurol. Hypoacousie	Anorexie Diarrhée Vomissements	47 mg / 100 ml au 4 ^e jour du traitement	24 heures	Réhydratation	Favorable
7 ^e CAS SIDO-REINBERG Homme 50 ans	Psoriasis	Généralisée	Normal	Pommade à 10 %	3 jours	Troubles Neurol. Polypnée	Vomissements Pré-coma		36 heures	Sérum bicarbonaté	Favorable
8 ^e CAS SIDO-REINBERG Femme 33 ans	Psoriasis	Généralisée	Cachectique Mauvais état général Signes de Spasmophilie	Pommade à 10 %	5 jours	Asthénie Hypoacousie	Vomissements coma vigile		Mort dès l'arrêt du traitement par pommade	Sérum bicarbonaté + glucosé hypertonique	Exitus

TABLEAU CLINIQUE DE L'INTOXICATION PERCUTANÉE PAR POMMADES SALICYLÉES

Ce tableau clinique, nous permettra, d'établir une comparaison avec l'intoxication par ingestion excessive d'aspirine.

Comme nous le verrons ultérieurement dans une étude particulière des problèmes cutanés, 3 facteurs vont jouer un rôle déterminant dans la vitesse d'apparition des premiers signes d'intoxication :

- l'étendue des lésions traitées,
- la concentration en acide salicylique des pommades employées,
- le nombre des applications journalières de cette même pommade.

Les premiers signes d'intoxication apparaissent plus précocement chez les enfants : dans les 3 cas décrits (enfants de 7, 6, et 10 ans), le délai d'apparition des premiers signes est de 24 heures, alors qu'il faut attendre 36 heures à 5 jours chez l'adulte.

On observe là aussi, une graduation croissante dans la gravité des symptômes.

En premier : des signes digestifs banaux mais remarquables par leur régularité : nausées, vomissements, douleurs abdominales, anorexie.

Les troubles neuro-sensoriels :

- céphalées,
- troubles du caractère et du comportement,
- vertiges,
- hypoacousie et bourdonnements d'oreille,

débutent eux aussi le tableau. Après quelques heures, ces signes s'aggravent brutalement. Les troubles de la conscience évoluent jusqu'au coma, persistance de l'hypoacousie qui va jusqu'à la surdité complète, et les troubles du caractère et du comportement prennent une allure aiguë avec délire, excitation et hallucinations.

Dès les premiers signes de l'intoxication, tachycardie et hyperthermie sont présents et augmentent au cours de l'évolution. La

polypnée : type Kussmaul, est en tout point comparable à celle observée au cours de l'intoxication par l'aspirine.

Il est alors nécessaire d'arrêter immédiatement, aux premiers signes d'intoxication, l'application de pommade, et traiter spécifiquement le malade. Un bain sera ordonné, pour empêcher l'absorption cutanée de se poursuivre et aggraver le tableau.

La durée des troubles, après arrêt du traitement salicylé, est de 24 à 36 heures ; temps relativement court, comparable à celui de l'intoxication par l'aspirine. Les taux maxima d'acide salicylique dans le sang sont importants : 46, 40, 46, 47, 64 mg/100 ml dans les 5 cas où ce dosage fut pratiqué. Ils n'atteignent jamais les taux aussi élevés (90 - 160 mg/100 ml) que l'on observe dans l'intoxication par l'aspirine. Là aussi, il est à noter, que pour un taux de 64 mg/100 ml, les troubles observés ne sont pas plus importants que pour les taux inférieurs des autres cas.

Il faut signaler que dès les premiers troubles, le diagnostic d'intoxication fut clairement posé, l'application de pommade arrêtée, et un traitement approprié basé sur la réhydratation suffisante, et dans certains cas des alcalins, suffirent à guérir les malades. Seule, une patiente succombera, mais elle était en très mauvais état général, et le temps de latence de 5 jours avant les premiers signes d'intoxication, a abouti à une telle accumulation de salicylés dans le sang, que le pronostic dès lors, était extrêmement réservé.

Aucun signe hémorragique n'est apparu au cours de l'intoxication percutanée, alors que ces signes dus à une hypoprothrombinémie sont très fréquemment cités dans l'intoxication par l'aspirine. Mais il est regrettable que des bilans de coagulation n'aient pas été pratiqués.

Du point de vue biologique, la succession des phases et des désordres sont les mêmes. Les bouleversements de l'équilibre acido-basique sont dominants, avec 2 phases différentes du point de vue biologique, mais se confondant du point de vue clinique :

— l'alcalose gazeuse, due à une excitation bulbaire par l'ion salicylate amène rapidement une déshydratation importante, surtout chez les enfants. L'étude des gaz du sang chez notre jeune malade, montre :

- une baisse importante et rapide du CO₂ total à 24,5 vol. % ;
- une diminution de la Pa CO₂ à 14,5 mm Hg ;
- pH augmenté à 7,485.

A ce stade, il peut exister une petite hyperglycémie avec glycosurie, des petits signes urinaires inconstants (hématurie, cylindrurie, albuminurie), un début de cétose avec présence de corps cétoniques dans les urines.

Puis dans un délai plus ou moins long, la cétose s'aggrave :

- La cétonémie et la cétonurie sont importantes.
- Le CO₂ total du plasma, et la Pa CO₂ sont toujours abaissés.
- Le pH plasmatique doit être déterminé avec rigueur, car lui seul permet de préciser à quelle phase on se trouve. Il peut être normal, abaissé ou élevé.
- Les autres troubles biologiques : glycosurie, albuminurie, hématurie, hyperazotémie sont plus fréquents, mais toujours minimes.

Un élément très intéressant, sur lequel nous reviendrons plus longuement car il nous paraît avoir une importance capitale dans l'explication des troubles, est la saturation oxyhémoglobinée constamment déficitaire au cours de l'intoxication :

- 60 % au début de l'intoxication,
- 50 % quelques heures après,
- 99 % (normale) lorsque tous les troubles ont cessé.

On voit donc que le tableau clinique et biologique de l'intoxication par voie cutanée, et l'intoxication par l'aspirine, sont pratiquement identiques, si ce n'est le temps de latence plus court dans l'intoxication massive par l'aspirine, car les doses ingérées sont très importantes, et en envahissant brutalement le milieu intérieur, déterminent d'emblée des troubles très graves. Les problèmes physio-pathologiques sont semblables, seul le problème cutané est à isoler et à étudier séparément.

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Le diagnostic différentiel de l'intoxication salicylée est à faire avec le coma diabétique survenant chez l'adulte ou l'enfant. En effet :

- Les troubles digestifs avec anorexie, vomissements et douleurs abdominales sont présents.
- Etat plus ou moins profond du coma, avec fréquemment absence de signes neurologiques objectifs au début.
- Hyperventilation, avec rythme de Kussmaul, fort semblable à celle de l'intoxication salicylée.
- Les signes de déshydratation apparaissent rapidement.

Tandis que du point de vue humoral, on note :

- Glycémie supérieure à 5 g/litre,
- pH sanguin effondré,
- Abaissement important des bicarbonates,
- Cétonémie + + +,
- Déshydratation intra et extra-cellulaire, avec fuite ionique alarmante.
- Dans les urines :
 - Glycosurie importante,
 - Cétonurie.

La recherche des dérivés salicylés dans le sang et les urines, est un élément de diagnostic absolu de l'intoxication salicylée.

LE DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DE L'INTOXICATION SALICYLÉE

C'est avant tout, la recherche des composés salicylés dans le sang et dans les urines.

Si l'on ignore quel est l'agent toxique qu'il faut mettre en cause, mais si l'on suspecte l'acide salicylique, ou acide acétyl-salicylique, on fera pratiquer une recherche qualitative de l'acide salicylurique en employant :

— Un papier réactif spécial (papier à électrophorèse imprégné d'une solution à 0,1 % de 2,6 — dichloroquinone chlorimide dans le butanol), sur lequel est déposée une goutte d'urine. Après exposition aux vapeurs d'ammoniac, la tache obtenue montre de la périphérie vers l'intérieur :

- un léger anneau gris-bleuté ;
- une bande jaunâtre dont la coloration s'estompe vers le centre, engendrée par l'acide salicylique et les urates. Cette dernière coloration vire au rouge orangé au bout de quelques minutes, par suite de l'évaporation de l'ammoniaque.

L'excrétion de l'acide salicylique et des salicylates, s'objective au niveau de la tache par un anneau périphérique bleu turquoise dû à l'acide salicylurique. La lecture est quasi immédiate, mais, cette réaction est gênée par 2 médicaments excrétés par l'urine : le para-amino-salicylate de sodium, et la pyridoxine. Aussi pour lever toute incertitude, on peut utiliser :

— La chromatographie sur papier conduite en cuve circulaire, la goutte d'urine suspecte étant placée au centre d'un disque de papier. La phase mobile comprend : benzène + acide acétique + eau distillée (40, 40, 20). La durée de développement est de 30 minutes environ à la température de 20° C. La migration achevée, le disque est retiré et successivement :

- séché dans un courant d'air provoqué ;
- passé sous lumière ultra-violette pour délimiter le front du solvant ;

- pulvérisé avec la solution butanolique à 0,1 % de 2-6 - dichloro-quinone chlorimide ;
- soumis à une ventilation énergique pour chasser toute trace du véhicule alcoolique ;
- insufflé enfin de vapeurs d'ammoniaque.

Dans ces conditions, l'acide salicylurique déjà plus ou moins visible en lumière de Wood (fluorescence violacée, dont l'intensité est fonction de la concentration), apparaît sous la forme d'un spot bleu-vert intense à 3,5 cm de l'origine. L'acide salicylurique libre éliminé, est simultanément décelé par sa fluorescence violette, caractéristique en lumière de Wood et sa position vers le front du solvant. Dans ces manipulations, on peut remplacer le 2-6 - dichloro-quinone par le nitrate ferrique.

Pour doser l'acide salicylique dans les urines, on utilise habituellement la réaction de Gerhardt au perchlorure de fer.

Le protocole est le suivant : porter à ébullition 5 cm³ d'urine, refroidir, puis ajouter goutte à goutte de la solution officinale de perchlorure de fer qui donne une coloration violet-pourpre d'intensité variable. Cette méthode assez rapide peut conduire à une erreur de diagnostic grave si l'on ignore l'intoxication salicylée, car cette réaction est positive en présence de corps cétoniques comme en présence de salicylates, et l'on pourrait prendre une acido-cétose salicylée pour un coma diabétique.

LESTRADET propose un moyen de faire sûrement cette différenciation : il faut d'abord acidifier puis porter les urines à ébullition pendant plusieurs minutes pour provoquer l'évaporation des corps cétoniques, et le perchlorure de fer ne réagit alors qu'avec les salicylates. Cette méthode peut être employée pour doser l'acide salicylique dans le sang. On acidifie 20 cm³ de sang par de l'acide chlorhydrique dilué, puis on rend le mélange pulvérulent par addition convenable de sulfate de soude anhydre. On épuise par lixiviation dans une allagne, au moyen de 100 cm³ d'éther. L'éther d'extraction est purifié par passage sur des couches de substances adsorbantes spécialement choisies : charbon actif, carbonate de calcium. Après évaporation, l'éther laisse un résidu sur lequel on recherche l'acide salicylique par action du chlorure ferrique dilué.

Pour le dosage quantitatif, on utilise actuellement la méthode colorimétrique au Spectrophotomètre, en s'appuyant sur la réaction colorée au perchlorure de fer ou au nitrate ferrique.

Aux U.S.A. POTTER et JAMES pratiquent une microméthode de dosage de l'acide salicylique dans le sang. Ils utilisent dans un premier temps, une colonne de verre remplie d'un gel de Dextran (Séphadex) (Chromatographie sur colonne) qui permet la séparation rapide et directe des éléments salicylés des autres constituants plasmatiques. Puis dans un second temps, ils pratiquent l'isolement des divers composés salicylés libres ou conjugués. Les diverses fractions obtenues sont dosées quantitativement par spectrophotométrie.

Récemment les auteurs américains ont mis au point pour les cas très urgents, un papier imprégné (Phénistix) qui permet par réaction colorimétrique de mettre en évidence l'acide salicylique dans le sang et les urines en quelques secondes. Mais cette méthode très rapide, est sujette à de nombreuses erreurs.

PHYSIO - PATHOLOGIE

A) Après administration par la bouche d'aspirine, la flèche maxima de la salicylémie est atteinte en 2 h. Chez l'enfant, ayant un fonctionnement rénal normal, la dose subtoxique est de 0,15 g/kg par jour ou 3,50 g par m² par jour de surface corporelle, 6 g par jour chez l'adulte. Que l'administration ait été unique ou répétée, les accidents toxiques apparaissent avec un taux de salicylémie situé entre 300 et 500 mg/litre ; taux qu'il faut s'efforcer d'approcher dans le traitement de la maladie de Bouillaud, ce qui laisse une marge de sécurité faible. Nous étudierons dans un chapitre spécial le problème de l'absorption cutanée des salicylés.

B) La barrière des capillaires sanguins franchie, quels que furent les moyens d'administration (voie buccale ou cutanée), le devenir de l'acide salicylique ne varie pas. 80 à 70 % de l'acide salicylique se fixe sur la sérum-albumine sanguine, c'est une réaction relativement lente. Le reste, se trouve sous forme libre, et cette fraction diffusible franchit les parois cellulaires (on retrouve de l'acide salicylique libre à l'intérieur des hématies).

C) L'excrétion de l'acide salicylique se fait surtout par les reins, bien que l'on note dans les intoxications salicylées une très faible quantité d'acide salicylique dans la sueur et les fèces. L'élimination rénale se fait par filtration glomérulaire, réabsorption tubulaire et sécrétion de salicylo-conjugués.

Dans l'urine, après administration d'acide salicylique, on retrouve :

- salicylate libre 10 - 95 % ;
- son dérivé glyco-collo-conjugué : l'acide salicylurique 0 - 50 % ;
- ses dérivés glycurono-conjugués : l'un est caractérisé par la fixation de l'acide glycuronique au groupe carboxyl et l'autre par sa combinaison avec le groupe hydroxyl : 15 - 40 % ;
- l'acide gentisique : produit d'oxydation : 9 % ;
- l'acide uramino-salicylique : combinaison d'acide gentisique et d'acide salicylurique : 15 - 40 %.

Le taux de ces diverses formes d'excrétion est variable.

Seule, la partie libre de salicylate, voit son excrétion considérablement accrue avec l'augmentation du pH urinaire. Il y a une ascension constante et douce de l'excrétion de l'acide salicylique libre jusqu'à un pH urinaire de 7. Passé ce cap, le taux d'excrétion augmente très rapidement. En effet, si le pH urinaire passe de 5,8 à 7, le taux d'acide salicylique double dans les urines. De 7 à 7,8, il triple (GUTMAN et coll.).

On entrevoit ici l'intérêt d'alcaliniser les urines pour obtenir une fuite salicylée aussi grande que possible lors des intoxications. Normalement, l'excrétion rénale de l'acide salicylique est lente, surtout chez le nourrisson : 50 % du médicament est éliminé en 24 heures, le reste en 2 à 3 jours.

D) LA TOXICITE DE L'ION SALICYLATE.

La toxicité de l'ion salicylate n'est en rien liée à l'apport acide qu'il représente ; car pour une salicylémie de 300 à 500 mg/litre, ceci ne représente que 3 à 5 milliéquivalents d'acide salicylique. Donc ce n'est pas le radical acide qui va pouvoir entraîner des troubles aussi importants sur la balance acide-base du milieu intérieur.

On admet classiquement que la toxicité de l'ion salicylate résulte de ses effets pharmacologiques complexes sur toutes les cellules, mais surtout sur la cellule nerveuse, plus faiblement sur la cellule hépatique et rénale. Cette action toxique s'expliquerait selon YOSHIDA, par un blocage de la α -cétoglutarate déshydrogénase, effet lié peut-être à la chélation des Ions magnésium, d'où une diminution importante de l'énergie fournie par les phosphorylations oxydatives normales, ceci au niveau de toutes les cellules. Mais comme nous le verrons ultérieurement, si l'action toxique de l'acide salicylique sur le métabolisme cellulaire est certaine, les mécanisme intimes nous paraissent encore très ténébreux.

1) L'ATTEINTE NERVEUSE : elle se traduit par :

L'excitation cérébrale : confusion précoce, délire, convulsions, coma.

L'excitation bulbaire : la conception classique lui accorde la part la plus importante avec :

- Hyperthermie,
- Tachycardie,
- Hyperglycémie modérée.

Mais surtout, une respiration très rapide et anormalement profonde. Cette hyperpnée entraîne rapidement une baisse de la tension, du CO₂ alvéolaire et sanguin.

Ainsi dans le sang, le rapport CO₂ sur bicarbonate diminue, et le pH qui lui est inversement proportionnel tend à augmenter. Pour freiner cette tendance à l'alcalose, l'organisme va essayer de rétablir le rapport en diminuant le dénominateur : ce mécanisme de compensation est réalisé par la baisse de la réserve alcaline.

En résumé, cette polypnée due à l'excitation du bulbe, entraîne une alcalose gazeuse (pH supérieur à 7,40), compensée plus ou moins parfaitement par une baisse de la réserve alcaline.

2) L'ATTEINTE HEPATIQUE :

Elle est souvent plus tardive, en général, 6 à 24 heures après l'atteinte nerveuse, et s'extériorise secondairement, alors que quelquefois le toxique est déjà éliminé. Elle se manifeste surtout par une hypoprothrombinémie qui peut s'extérioriser par des hémorragies digestives et cutanées. Mais le phénomène le plus important est la gêne que provoque le toxique au métabolisme glucidique hépatique ; l'effet est l'apparition d'une cétose souvent favorisée et augmentée par le jeûne et les vomissements. Cette cétose peut être très intense, et l'invasion des corps cétoniques acides dans le sang, entraîne une diminution des bicarbonates. Le rapport CO₂/bicarbonates augmente, et le pH sanguin diminue. Pour freiner cette tendance à l'acidose, l'organisme va essayer de rétablir le rapport, en diminuant le numérateur : cette diminution de la tension du CO₂ est obtenue par hyperventilation. Cette hyperpnée est identique à celle de la première phase, mais son mécanisme est différent : elle est liée à l'excitation du bulbe par la vague d'acido-cétose et non par l'ion salicylate lui-même ; elle est secondaire à la perturbation acido-basique, et non primitive.

En résumé, la cétose d'origine hépato-toxique entraîne une acidose (pH inférieur à 7,41, et réserve alcaline abaissée) compensée plus ou moins par une polypnée.

Expérimentalement chez le rat, l'injection d'acide salicylique provoque une libération des réserves hépatiques d'hydrates de carbone avec glycosurie, et augmentation de la glycémie. Des études histologiques de la cellule hépatique ne mettent en évidence aucune anomalie.

Si l'on répète fréquemment cette expérience sur le même animal, on observe une tendance excessive de stockage des lipides par le foie.

3) L'ATTEINTE RENALE. Elle se traduit par :

- Une albuminurie, une aminoacidurie.
- Un certain degré de diabète rénal, qui s'associant à l'hyperglycémie, donne lieu à une glycosurie quelquefois importante.
- A la phase d'acido-cétose, les urines contiennent des corps cétoniques (acide lactique - acide pyruvique - acide α -céto-glutarique). Ces urines acides gênent l'excrétion du salicylate.

Nous venons de décrire les différents mécanismes et points d'impact de l'ion salicylate, cependant il est intéressant de noter qu'il n'y a que peu de rapport entre le taux d'acide salicylique sanguin et la sévérité des troubles cliniques.

En effet : 15 mg/100 ml ont provoqué la mort chez certains individus, alors que des taux de 50 à 60 mg/100 ml n'ont fait apparaître que des symptômes mineurs.

Sur 38 individus intoxiqués d'après DONE :

Pas de symptômes	11 cas	35 - 60 mg/100 ml.
Symptômes légers	9 cas	40 - 70 mg/100 ml.
Symptômes modérés	9 cas	40 - 100 mg/100 ml.
Symptômes sévères	5 cas	20 - 80 mg/100 ml.
Symptômes mortels	4 cas	60 - 160 mg/100 ml.

Un indice de gravité efficace est la durée entre le temps d'absorption du toxique et l'apparition des premiers symptômes : plus le temps est court, plus le pronostic est fâcheux (DONE et coll, 1960). La prise unique massive est aussi un facteur pronostic défavorable.

ESSAI D'EXPLICATION PHYSIO -PATHOLOGIQUE DES TROUBLES DE L'INTOXICATION SALICYLÉE A LA LUMIÈRE DES BILANS PRATIQUÉS CHEZ NOTRE MALADE

Notre jeune malade, à cause de sa dyspnée importante, apparue précocement, et ses désordres métaboliques, a été suivie attentivement et avec intérêt par les membres de la Clinique de Physiopathologie Respiratoire de Nancy. Des bilans fréquents des gaz du sang furent pratiqués et permirent de suivre clairement l'évolution de l'intoxication et des désordres biologiques.

Le premier bilan des gaz du sang fut pratiqué le 15.9.1965 au matin, soit 48 heures après le début du traitement par onction salicylée généralisée, et 12 heures après les premiers signes d'intoxication.

On note dans le sang artériel :

— pH	7,485
— CO2 total	24,5 vol. %
— Pa CO2	14,5 mm Hg
— SaO2	60 %
— Hématocrite	36 %

L'intoxication bulbaire par l'Ion salicylate a entraîné une hyperventilation, donc une baisse de la tension du CO2 alvéolaire et sanguin, une diminution du CO2 total et de la Pa CO2 ; ainsi le rapport CO2/bicarbonates diminue et le pH qui lui est inversement proportionnel augmente, il est alors à 7,485. Notre malade se trouve en alcalose gazeuse ou respiratoire. A ce stade, les signes de toxicité cérébrale sont présents ; modification du comportement, obnubilation, cauchemars, hallucinations, mais sans signes neurologiques objectifs. A la fin de ce bilan, la malade entre dans la 2^e phase de l'intoxication, objectivée par la présence de corps cétoniques dans les urines.

Le second bilan est pratiqué le même jour, après perfusion de 2 flacons de 250 cc de THAM.

— pH	7,455
— CO ₂ total	40,5 vol. %
— Pa CO ₂	29,8 mm Hg
— Sa CO ₂	50 %
— Hématocrite	37 %

Il y a toujours la présence croissante de corps cétoniques dans les urines, ce qui témoigne une invasion de ces radicaux acides dans le sang.

Le CO₂ total a augmenté considérablement, et la Pa CO₂ a doublé. Le rapport CO₂/bicarbonates augmente, le pH diminue à 7,455. L'invasion des corps cétoniques dans le sang provoque une tendance à l'acidose avec diminution des bicarbonates, suivie d'une diminution du pH, donc tendance à l'acidose métabolique, mais l'organisme réagit grâce aux corps cétoniques, qui par leur action sur le bulbe, créent une polypnée de défense qui entraîne une alcalose ventilatoire de compensation.

Le dernier bilan, pratiqué le 18.9.1965 aura peu d'intérêt, car l'enfant aura retrouvé son état normal.

Il est à noter, que l'atteinte toxique rénale a été dans ce cas très minime, marquée seulement par une légère albuminurie transitoire, sans glycosurie ni hématurie.

Nous venons de rapporter les résultats des bilans biologiques pratiqués chez notre malade. Ces résultats montrent les variations de l'équilibre acido-basique au cours de l'intoxication, mais la recherche de ces notions classiques et connues, nous a permis de mettre en évidence un phénomène inattendu et qui a particulièrement retenu notre attention : c'est la saturation oxyhémoglobinée constamment diminuée.

— Sa O ₂	60 %	lors du premier bilan.
— Sa O ₂	50 %	au second bilan.
— Sa O ₂	99 %	au dernier bilan, alors que tous les troubles sont disparus.

Or, cette hypoxie constante et inquiétante par ses taux, n'a jamais été décrite ni remarquée par les auteurs pourtant fort nombreux qui se sont penchés sur le problème de l'intoxication salicylée.

QUELLE EST LA CAUSE DE CETTE HYPOXIE ? car la théorie classique explique mal ce phénomène.

Nous pensons qu'une explication plus compréhensible, et qui mettrait en lumière plusieurs éléments, apparaît : *c'est l'excessive consommation en oxygène*. Cette théorie nous satisfait fort, car elle permet d'expliquer les désordres principaux de l'intoxication :

- L'hyperventilation aiguë que classiquement l'on rapporte à une excitation directe des cellules des centres respiratoires bulbaire par l'Ion salicylate.
- Les désordres acido-basiques, et particulièrement la composante acidose-métabolique en partie compensatrice de l'alcalose d'hyperventilation.
- La défaillance hépato-rénale qui vient compliquer la période aiguë.

Pour déterminer la cause de cette hypoxie, nous baserons tout d'abord notre étude sur des résultats expérimentaux d'histo-physiologie chez l'animal, qui viennent en majorité confirmer le bien fondé de notre théorie.

En effet, WINTERS, WHITE, HUGUES et ORDWAY en 1959, ont montré qu'In Vitro, l'acide salicylique était un puissant stimulant métabolique. Sur des préparations de tissus nerveux et hépatiques de rat, l'acide salicylique provoque une importante consommation d'oxygène, un épuisement en glycogène, et un dégagement accru de CO₂. En répétant cette expérience sur des préparations mitochondriales de tissus nerveux de rat, la consommation en oxygène mesurée par micro-dosage double.

Une préparation de diaphragme de rat, à laquelle on ajoute de l'acide salicylique, voit après l'expérience sa concentration en phosphorylases nettement augmentée, ce qui montre le rôle de stimulant exercé par l'acide sur les phénomènes de phosphorylation oxydative intervenant dans les systèmes énergétiques.

En ne considérant que l'action de l'acide salicylique sur le métabolisme des glucides : chez des animaux bien nourris, ayant des réserves suffisantes en sucre, l'absorption d'acide salicylique provoque une chute rapide des réserves glucidiques, et une glycogénolyse accélérée avec une consommation en oxygène augmentée.

In vitro, sur des lames de foie de rat, les phénomènes de glycogénolyse sont intenses sous l'influence de l'acide salicylique.

Le taux de glycogène musculaire dans le diaphragme de rat chute si l'on ajoute de l'acide salicylique (MORRIL et WINTERS).

Chez le rat bien nourri, l'adjonction d'acide salicylique à son

alimentation, provoque une hyperglycémie passagère due à une mobilisation excessive de ses sucres par une glycogénolyse hépatique brutale.

En résumé, il ressort de ces expériences que l'acide salicylique est un puissant stimulant des oxydations tissulaires, et que cette action provoque au niveau de tous les tissus une consommation beaucoup plus importante en oxygène.

Les éléments les plus intéressants de notre étude, nous sont fournis par l'équipe de chercheurs du Laboratoire de Médecine Expérimentale de Nancy ; en effet, VANROUX, MULLER, PIVOTEAU, sous la direction de Monsieur le Professeur SADOUL, firent des expériences pour tester le pouvoir analeptique respiratoire de l'acide salicylique. Des auteurs Anglo-Saxons (WEGRIA) avaient proposé l'acide salicylique pour réduire l'hypercapnie des insuffisants respiratoires, grâce à l'élévation d'amplitude et de fréquence que provoque ce médicament sur les centres respiratoires.

Protocole Expérimental :

Chiens anesthésiés au Nesdonal. Enregistrement de la respiration spontanée au spiromètre de Cara. L'animal est intubé à l'aide d'une sonde trachéale à ballonnet. Mise en place d'un trocart de Cournand dans l'artère fémorale.

Premier lot d'animaux :

Animaux respirant en air.

Les chiens reçoivent une injection intra-veineuse de salicylate de sodium de 0,15 à 0,42 g par kg de poids. On observe une ventilation précoce qui augmente progressivement pour atteindre après une heure une valeur stable. Les chiffres extrêmes obtenus au cours de ces différentes expériences ont été les suivants : la ventilation 4 à 8,5 fois la ventilation initiale, la fréquence, 4 à 10 fois la fréquence initiale, et 1,2 à 1,5 fois le volume courant initial.

La consommation en oxygène s'élève très rapidement au cours des 15 premières minutes, puis plus lentement ensuite. Le pH s'élève légèrement, le CO₂ total s'abaisse ; il s'agit d'une alcalose respiratoire pure, due à l'hyperventilation. 5 à 6 heures plus tard, le pH revient à la normale, puis diminue, le CO₂ total reste toujours bas ; il semble que l'acidose métabolique vient corriger l'alcalose respiratoire.

La mort est survenue chez les 4 chiens ainsi traités, 5 à 20 heures après l'injection de salicylate de sodium.

Deuxième lot d'animaux :

Les chiens respirent cette fois, non plus en air, mais en oxygène pur. Les mêmes effets sont observés en ce qui concerne la prise de O₂ et le volume courant. Ces 2 paramètres croissent dans les mêmes proportions qu'en air. Par contre la fréquence maxima atteinte est beaucoup moins élevée, et par conséquent la respiration globale est moindre. Cette hyperventilation moindre, entraîne une alcalose respiratoire moins marquée que la précédente. Résultat fort important : les 4 chiens ainsi traités ont survécu.

Troisième lot d'animaux :

Des animaux curarisés, sont maintenus en respiration contrôlée grâce à l'appareil d'Engström. La ventilation égale 2 fois la ventilation de base, et on maintient une respiration en oxygène pur durant toute la durée de l'expérience. La saturation oxy-hémoglobinée reste normale, la pression partielle en CO₂ diminue très légèrement, tout comme les bicarbonates sanguins ; l'augmentation de pH reste faible, soit une alcalose gazeuse insignifiante et sans conséquence.

Par contre, si ces mêmes animaux respirent en air, en ventilation de base, une désaturation oxyhémoglobinée importante (63 % après 15 minutes) se produit.

Résumons nos résultats :

1°) Nous avons découvert chez notre malade une désaturation oxyhémoglobinée importante. Cette désaturation a été retrouvée expérimentalement chez l'animal, lorsqu'on l'intoxique par l'ion salicylate.

2°) Expérimentalement chez le chien, cette désaturation intervient très précocement après l'injection de salicylate, tout comme l'hyperventilation et l'alcalose respiratoire.

3°) Si l'animal est sous oxygène, l'hyperventilation est plus faible, l'alcalose gazeuse est minime, et la désaturation oxyhémoglobinée très peu importante.

4°) Les animaux ayant respiré en oxygène, ont survécu, les autres sont morts. C'est un résultat capital, dont nous nous souviendrons pour le traitement de l'intoxication salicylée.

Cette désaturation oxyhémoglobinée, se prête à l'explication des différents désordres observés au cours de l'intoxication salicylée.

L'Ion salicylate absorbé s'accumule dans le milieu sanguin, et

ayant atteint une concentration suffisante (30 mg/100 ml en moyenne) il détermine une hypoxie due à une excessive consommation en oxygène au niveau de tous les tissus. Cette désaturation s'installe très rapidement (15 mn chez l'animal); entraîne immédiatement une hyperventilation par augmentation de l'amplitude et surtout du rythme respiratoire; c'est une polypnée de défense pour essayer de réoxygéner le sang. Cette désaturation serait le stimulus déclanchant de l'hyperventilation sur les centres respiratoires bulbaires et non une action directe de l'Ion salicylate sur ces centres, comme l'admet la théorie classique. Cette hyperventilation entraîne très précocement une alcalose gazeuse. Chez l'homme, une hyperventilation de 2 minutes, obtenue volontairement, provoque une alcalose respiratoire, confirmée par l'étude des gaz du sang.

Les signes d'excitation cérébrale (troubles du caractère, du comportement, de la conscience, céphalées, hypoacousie, bourdonnements d'oreille) peuvent très bien être la conséquence d'une déplétion en oxygène, quand on sait combien la cellule nerveuse est sensible à l'hypoxie. Les troubles nerveux de la deuxième phase, gardent la même explication.

L'acidose métabolique due à l'invasion des corps cétoniques dans le sang, serait la conséquence de l'action de l'Ion salicylate sur les divers métabolismes cellulaires. En effet, la théorie classique reconnaît l'action toxique de l'Ion salicylate sur la cellule hépatique et rénale en particulier, sans pouvoir en expliquer les mécanismes. Nous rappellerons que l'Ion salicylate augmente le métabolisme cellulaire, active la consommation d'oxygène en intervenant sans doute sur des systèmes enzymatiques complexes.

Il inhibe la glutamate déshydrogénase ainsi que la glutamate décarboxylase (GOULD, HUGGINS et SMITH).

Il inhibe la glutamo-pyruvique transaminase, mais provoque un passage accéléré du C14 marquant l'acide pyruvique sur l'acide glutamique (expérience faite In Vitro sur les cellules hépatiques et rénales de rats par GOULD). Si son action semble surtout porter sur les chaînes métaboliques des glucides, il doit intervenir certainement sur les deux autres métabolismes.

Nous ne possédons encore que quelques résultats expérimentaux assez disparates qui ne suffisent pas à nous éclairer pleinement sur les divers points d'attaque de l'acide salicylique au sein des systèmes enzymatiques très complexes.

LES PROBLÈMES DE PHYSIO-PATHOLOGIE PARTICULIERS A L'INTOXICATION PAR POMMADES SALICYLÉES

L'acide acétyl-salicylique tel qu'il est employé en rhumatologie, pris par voie buccale, est absorbé par le tube digestif, puis se répand dans le milieu intérieur, l'Ion salicylate atteint ainsi facilement tous les points de l'organisme où son action anti-inflammatoire est désirée. Ici l'Ion salicylate demande une certaine diffusion dans l'organisme pour agir.

En dermatologie, l'acide salicylique est conçu et employé comme médicament de la couche la plus superficielle de l'épiderme. L'absorption, propriété importante de la peau, intervient ici comme un phénomène inutile et parfois comme nous l'avons vu en plusieurs cas, dangereux. Cette remarque particulière et assez paradoxale, a son importance, car de nos jours, nombreux laboratoires s'ingénient à mettre au point des pommades au potentiel d'absorption très élevé ; on voit tout le danger d'un tel médicament s'il est prescrit d'une façon intempestive.

Nous sommes amenés aussi à étudier le mécanisme de l'absorption cutanée de l'acide salicylique, et les différents facteurs qui influent sur ce phénomène.

L'absorption de l'acide salicylique par la peau normale

L'absorption cutanée est un chapitre mal connu, et dont les processus intimes sont encore à déterminer.

La voie transcutanée est utilisée pour l'introduction de nombreux médicaments à action locale ou générale. L'acide salicylique est utilisé pour son action locale, il est appliqué uniquement sur les lésions cutanées à traiter.

L'absorption cutanée de l'acide salicylique se fait par les différentes couches épidermiques et par l'appareil pilo-sébacé. Au niveau de l'épiderme, 2 modes de passage sont possibles ; la voie trans-cellulaire, et la voie inter-cellulaire. Il semble que le passage de la couche cornée se fasse par voie inter-cellulaire (il y a adsorption de l'acide salicylique sur les parois cellulaires, puis par une sorte de glissement favorisé par le mouvement des molécules d'eau, la progression se fait vers la profondeur de l'épiderme). L'absorption par les poils se fait entre la tige du poil et ses gaines, puis, mouvement de descente jusqu'à la couche dermique. L'acide salicylique avant franchi la barrière épidermique atteint la jonction dermo-épidermique où il diffuse beaucoup plus facilement. Il est alors absorbé par les capillaires sanguins qui s'épanouissent en bouquet dans les papilles dermiques au contact de l'épiderme non vascularisé.

Assez récemment, grâce au microscope à fluorescence, les histologistes ont pu voir la progression de l'acide salicylique à travers les diverses couches épidermiques. Cette progression se fait rapidement, d'une manière égale et régulière.

L'acide salicylique est préparé en une poudre cristallisée fine, incorporée dans un excipient. Soluble dans 460 volumes d'eau à 15°, à 217 volumes d'alcool, à 45 volumes d'essence de thérébentine : c'est un corps très liposoluble. On a longtemps prétendu que les produits liposolubles étaient mieux absorbés que les produits hydrosolubles, en fait, un certain rapport solubilité dans les graisses / solubilité dans l'eau est nécessaire, et l'acide salicylique possède un rapport favorable.

Cette absorption de base peut être influencée par différents facteurs (facteurs cutanés, ou facteurs dépendant de la pommade salicylée employée) et surtout il ne faut pas oublier que l'acide salicylique est appliqué sur une peau atteinte d'un processus pathologique.

Etude des facteurs influençant l'absorption cutanée de l'acide salicylique

Il existe 2 sortes de facteurs :

- ceux dépendant de la pommade salicylée,
- ceux dépendant des conditions cutanées.

A. LES DIFFERENTS FACTEURS RELATIFS A LA POMMADE SALICYLEE :

Ils sont nombreux et relativement faciles à étudier.

1) *Les effets de l'application de l'acide salicylique sur la peau.*

Ces effets furent étudiés histologiquement avec des pommades salicylées de concentrations croissantes de 1 à 15 %, appliquées sur la peau de volontaires normaux, 3 fois par jour après un bain. En 2 jours l'acide salicylique provoque un traumatisme épidermique qui se manifeste par un œdème et une desquamation de la couche cornée. La couche granuleuse et le corps muqueux de Malpighi sont épaissis par un œdème inter-cellulaire puis cellulaire important, qui s'intensifiera pour aboutir à une homogénéisation et une nécrose cellulaire. Dans le derme on note une réaction inflammatoire marquée par une vaso-dilatation capillaire, et une prolifération cellulaire périthéliale. Il n'y a pas d'infiltration leucocytaire.

Quels sont les conséquences de cette action ?

Il y a nécrose et desquamation de la couche cornée, c'est là, la propriété thérapeutique capitale de l'acide salicylique : le pouvoir kératolytique. Ses propriétés anti-parasitaires, anesthésiques et anti-prurigineuses ne sont que très secondairement recherchées. Ce pouvoir kératolytique entraîne une augmentation de l'absorption de tous les produits appliqués : ceci a été démontré par l'expérience suivante : on arrache la couche cornée avec du papier cellophane adhésif, on répète cette opération plusieurs fois par jour au même endroit, puis on applique un produit déterminé (ici l'acide salicylique) sur l'endroit traité, et on remarque par comparaison avec une peau saine que l'absorption a été très augmentée.

De plus, lors de l'application d'acide salicylique sur la peau, le derme irrité est modifié par des phénomènes inflammatoires objectifs surtout par une vaso-dilatation des capillaires sanguins qui augmentent l'absorption de l'acide salicylique.

En résumé, il est très important de noter que l'acide salicylique possède un pouvoir kératolytique et irritant qui favorise et augmente sa propre absorption. Ceci est également confirmé par des résultats expérimentaux cliniques : une peau venant d'être traitée par acide salicylique absorbe plus qu'une peau vierge de tout traitement.

2) *La concentration en acide salicylique des pommades employées.*

Le dermatologue possède toute une gamme de pommades salicylées, dont la concentration s'échelonne de 1 à 15 %. Il n'y a pas de règles strictes qui obligent d'employer une pommade de concentration déterminée, c'est le jugement, l'expérience et le sens clinique du praticien qui commandent ce choix. Il faudra surtout se baser sur l'étendue des lésions et leur gravité, et rester prudent chez les enfants et les nourrissons.

Pour des lésions touchant jusqu'à 60 % de surface cutanée : emploi d'une pommade de 1 à 10 %.

Pour des lésions généralisées : emploi d'une pommade de 1 à 5 %.

Pour des lésions très localisées : emploi de pommades de 10 à 15 % et plus.

3) *La fréquence d'application des pommades salicylées.*

Elle est dictée par la concentration de la pommade employée, l'étendue et la gravité des lésions. Toutes les combinaisons sont possibles, de 1 application journalière à une application toutes les 4 heures.

4) *Influence de la nature des excipients pour pommades sur l'absorption percutanée de l'acide salicylique.*

Un excipient ne doit pas être considéré comme une matière inerte, mais il joue un rôle important, soit dans la protection de la peau, soit comme facteur de pénétration du médicament « actif ». Dans notre étude nous n'envisagerons que le problème du pouvoir de pénétration cutané.

Méthode d'étude :

Certains auteurs proposèrent pour mesurer scientifiquement avec

précision et sans risque d'erreur, de comparer la barrière cutanée à une mince couche de gel d'Agar-Agar. Ils appliquèrent la pommade (excipient + médicament actif) sur cette couche de gel, puis mesurèrent régulièrement le taux de médicament retrouvé dans le gel.

WOOD, RISING et HALL, mirent au point une « cellule » dont l'élément principal est une simple membrane de cellophane tendue dans un diamètre vertical d'une sphère de verre. Une hémisphère contient l'excipient et le médicament (acide salicylique + excipient dans l'expérience), l'autre hémisphère ne contient que l'excipient. Par prélèvements et dosages à intervalles réguliers de l'acide salicylique dans la seconde hémisphère, ils purent ainsi calculer le pouvoir de pénétration de l'acide salicylique en fonction de l'excipient : pouvoir de pénétration exprimé en $\text{mg/cm}^2/\text{h.}$, et attribuer un coefficient de pénétration aux nombreux excipients dosés.

Mais ces méthodes, pour ingénieuses qu'elles furent, ne donnèrent que des résultats très grossiers, souvent contredits par les expériences pratiquées *In Vivo*.

Les travaux faits sur l'animal furent nombreux : les protocoles d'expérimentation varient peu : l'animal (lapin ou rat) est tondu sur une certaine surface où est appliquée la pommade salicylée. On dose l'acide salicylique dans le sang et les urines à intervalles réguliers. On répète l'expérience avec plusieurs pommades dont la concentration en acide salicylique est constante, mais dont l'excipient est chaque fois différent. GANZONI et WIRTH, chez le rat, utilisèrent de l'acide salicylique marqué par le C14.

En France, FEBRE, DENJEAN et COUDERT expérimentèrent sur le rat albinos d'un poids moyen de 200 g ; à l'aide d'un gabarit de 10 cm $\times$ 8 cm on détermine une surface située de chaque côté de la colonne vertébrale ; cette surface est alors tondue. 2 grammes de pommade sont appliqués sur la partie rasée par friction exacte de 5 minutes, puis les rats sont enveloppés d'un bandage protecteur. Ils sont enfermés dans une cage dont le fond permet de collecter l'urine à la fin des 6, 12, 24 heures qui suivent l'application de la pommade. La concentration de l'acide salicylique est constante à 5 %.

Les excipients utilisés :

Les excipients les plus anciens et les plus connus sont :

- l'axonge,
- la lanoline,
- la vaseline.

Bien que très fréquemment utilisés de nos jours, on semble leur préférer depuis quelques années des excipients modernes qui se classent en 2 catégories.

1°) Excipients anhydres, mais capables d'absorber l'eau :

A : mélange de polyéthylèneglycols ;

B : mélange de glycérides interesterifiés ;

C : glycérides hydrogénés interesterifiés additionnés d'un ester laurique de polyéthylèneglycol.

2°) Excipients émulsionnés, constitués par le mélange de 2 phases : aqueuse et lipide, maintenues en dispersion et stabilisées par un mouillant ou agent de surface.

D : émulsion du type H/E à pH 6,7.

Phase lipidique :

Stéarate de glycéryle	15
Stéarate de diéthylèneglycol	9
Agent de surface :	
Cétylsulfate d'ammonium	0,25

Phase aqueuse :

Eau distillée	qs. 100
---------------------	---------

E : émulsion de type H/E à pH 7,4.

Phase lipidique :

Alcool cétylstéarylique	14,4
Stéarate de diéthylèneglycol	12
Agent de surface :	
Alcool cétylique polyéthoxylé	3,5

Phase aqueuse :

Eau distillée	qs. 100
---------------------	---------

F : émulsion de type E/H.

Phase lipidique :

Vaseline	44
Huile de vaseline	13
Lanoline	2,6
Stéarate de glycéryle	4,3
Agent de surface :	
Oléate de polyéthylèneglycol	3,5

Phase aqueuse :

Eau distillée qs. 100

En résumé : l'absorption cutanée est très faible pour la lanoline, la vaseline, et A (à base de polyéthylèneglycols).

Les émulsions E/H favorisent la pénétration de l'acide salicylique plus fortement que les pommades grasses anhydres.

E (émulsion H/E) rendu acide par le principe actif, se comporte comme D (émulsion H/E). L'acide salicylique se concentre dans la phase huileuse.

B et C présentent une activité voisine de l'axonge.

La proportion d'eau dans les émulsions ne paraît pas jouer un rôle fondamental dans l'absorption des substances : des excipients presque anhydres comme B et C donnent les mêmes résultats que d'autres ayant 30 à 70 % d'eau.

La vaseline seule, ne permet qu'une faible absorption cutanée, mais dans le cas de l'émulsion de type E/H étudiée, qui contient 44 % de vaseline, la pénétration est bonne, grâce au mouillant, ou agent de surface qu'elle renferme.

D'autres produits comme le soufre, augmentent considérablement le taux d'absorption de l'acide salicylique (Strakosch), et son effet kératolytique. En effet, l'addition de 3 % ou 6 % de soufre à une pommade à 3 % d'acide salicylique, accélère et intensifie l'œdème et la desquamation de la couche cornée, permettant un passage plus grand de l'acide salicylique.

On voit ainsi très nettement, d'après ces expériences, toute l'importance dans le choix de l'excipient qui parfois peut être un élément dangereux.

Excipients	Acide Salicylique en Mg éliminés dans les urines			
	0 à 6 h.	6 à 12 h.	12 à 24 h.	Total 24 h.
Vaseline	0	0	0	0
Lanoline	0	traces	traces	traces
Axonge	1,8	1,9	2,1	5,8
E/H	2,8	3,6	4,5	10,9
B	1,4	2,7	3,6	7,7
C	1,2	2,9	3,6	7,7
D	3	3,2	5,9	12,1
E	2,6	3	5,9	11,5
A	0	traces	traces	traces

Pourcentage d'acide salicylique absorbé en fonction
des différents excipients (d'après GTIRNER - ELSNER)

Excipients	Temps	% absorbé d'Ac. Salic.
Lanoline	6 heures	15-20 %
Vaseline	6 heures	18 %
Axonge	6 heures	23 %
E/H	6 heures	35 %
B	6 heures	29 %
C	6 heures	30 %
D	6 heures	50 %
E	6 heures	48 %
A	6 heures	20 %

Six heures correspondent à la Salicylémie maxima.

5) *Vitesse d'absorption :*

Le taux d'acide salicylique sanguin est maximum, 4 à 8 heures après l'application cutanée. Dès que la pommade est appliquée sur l'épiderme, le phénomène d'absorption se met en route, et en quelques minutes, 15 à 30 minutes, l'acide est retrouvé en faible quantité dans le courant sanguin. Avec plusieurs pommades différentes par leurs excipients, mais à concentration salicylée semblable, le taux sanguin maximum d'acide salicylique est atteint dans le même temps. Ceci est remarquable avec l'emploi de pommades salicylées ayant les mêmes excipients, mais des concentrations salicylées différentes : la salicylémie maximum pour chacune d'elles se situe vers 6 heures environ.

6) *Quantité de pommade appliquée :*

Des auteurs comme BURCHARDT, sur une surface de peau déterminée ($29,7 \times 21$ cm) ont appliqué des quantités croissantes de pommade salicylée, et pour cette surface, ils ont constaté qu'une quantité de pommade supérieure à 20 g n'augmentait plus le pouvoir d'absorption cutané.

Acide Salicyl. dans les urines mg / 24 heures	Quantité de pommade en grammes				
	5	10	15	20	30
	28	45	59	81	73

Les différents phénomènes cutanés influénçant l'absorption de la pommade salicylée

Nous ne connaissons ici, que quelques données élémentaires d'un problème très complexe. Les dermatologues ont su dégager quelques constatations cliniques simples, qui seront la base de notre étude. Ainsi, on sait depuis longtemps (1893) que l'absorption cutanée est plus intense au niveau des régions velues (pubis, scrotum, cuir chevelu, jambes et bras chez les hommes) car le nombre des follicules pileux et des glandes sébacées, éléments actifs de l'absorption, y est plus important.

L'hyperhémie est un facteur qui augmente considérablement l'absorption cutanée. Elle peut être obtenue par différents moyens dont le résultat est toujours une vaso-dilatation des capillaires sanguins dermiques.

— Le massage, la friction des étendues de peau où l'on doit appliquer la pommade salicylée, augmentent du triple l'absorption cutanée chez le rat (KALBHEN).

— Les bains chauds, en plus de l'hyperhémie qu'ils créent, débarrassent la peau du film cutané superficiel qui gêne l'absorption.

— Les rayons ultra-violet, avant chaque application.

— Le pansement occlusif, par un cache plastic, ne peut être employé que sur des régions peu étendues. Il semble grâce aux pommades cortisoniques, subir actuellement un regain de popularité. Depuis longtemps, nous savons que le pansement occlusif augmente considérablement l'absorption cutanée des différents médicaments appliqués.

L'étude faite chez l'animal est démonstrative.

STOLAR et ROSSI utilisent comme animal d'expérience, le lapin blanc de Nouvelle-Zélande, lui tondent le dos, lui appliquent 7,5 grammes d'une vaseline salicylée à 6 %, puis ajustent sur cette zone traitée un bandage élastique. Toutes les heures, pendant 9 heures, ils ponctionnent 1,5 ml de sang veineux à l'oreille de l'animal, et dosent l'acide salicylique par méthode spectrophoto-

métrique. Ils constatent que le taux sanguin d'acide salicylique monte en flèche dès la 1^{re} heure, pour atteindre son maxima de 8 mg % à la 4^e heure. Sur le même animal, après application de la même pommade salicylée, mais sans pansement occlusif, le taux maxima sanguin d'acide salicylique n'est atteint qu'à la 6^e heure, et n'est que de 4 mg %. Le pansement occlusif a doublé l'absorption cutanée d'acide salicylique et augmenté sa vitesse de pénétration. D'autres expérimentateurs ont obtenu des résultats analogues chez l'animal :

GEMMEL et MORRISON sur des lapins.

J. P. PLEIN et E.M. PLEIN sur des rates.

Des études comparables ont été pratiquées sur l'homme par BURCHARDT, WIRTH et GANZONI, qui confirment les résultats obtenus sur l'animal. Ils emploient 25 g d'une pommade salicylée à 10 % pendant 6 heures. Le taux sanguin d'acide salicylique après 6 heures, si l'on a appliqué un pansement occlusif en matière plastique, est de 2,3 mg %.

La même expérience sans pansement occlusif, montre qu'après 6 heures le taux sanguin d'acide salicylique est nul. Répétant l'expérience, avec 50 g de cette pommade salicylée à 10 %, le taux sanguin d'acide salicylique est de 2,3 mg % après la 6^e heure avec un pansement occlusif, 1 mg % sans pansement occlusif. Pour 100 mg de pommade salicylée à 10 %, après 6 heures, avec pansement occlusif, le taux sanguin d'acide salicylique est de 7 mg %, et de 3 mg % sans pansement.

IMPORTANCE DU PANSEMENT OCCLUSIF

Genre de Pommade	Durée	Taux sanguins d'acide salicylique	
		sans pansement	Avec pansement
25 g de pommade salicylée à 10 %	6 h.	0	2,3 mg %
50 g de pommade salicylée à 10 %	6 h.	1 mg %	2,3 mg %
100 g de pommade salicylée à 10 %	6 h.	3 mg %	7 mg %

Le pansement occlusif agit en évitant les pertes de pommade appliquée, mais surtout, il augmente la température de la peau, favorisant la vaso-dilatation des capillaires sanguins et l'hyperhémie cutanée.

Une quantité double d'acide salicylique est ainsi absorbée dans un temps plus court.

Les explications essayant d'éclairer cette augmentation de l'absorption cutanée par la chaleur, sont nombreuses.

a) Si la température de la peau augmente, les mouvements moléculaires sont d'autant plus importants, et les molécules d'acide salicylique adsorbées sur les cellules de la couche cornée descendent plus vite et plus facilement dans la profondeur de l'épiderme.

b) Avec une augmentation de la température cutanée, il se produit une diminution de la viscosité des corns gras épidermiques, ce qui provoque une dissolution plus rapide des substances lipophiles.

c) Pour d'autres, seul le facteur de vaso-dilatation intensifié joue un rôle. L'épiderme ne représentant qu'une barrière passive et inerte, il appartiendrait aux capillaires dermiques d'aspirer activement les molécules d'acide salicylique.

— L'épaisseur de la couche épidermique intervient. L'absorption

cutanée d'acide salicylique augmente si l'épaisseur de la couche cornée diminue (expérience du papier cellophane adhésif).

— Le degré d'hydratation de l'épiderme est un facteur qui augmente l'absorption de l'acide salicylique. FRITSCH et STOUGHTON, par emploi d'acide salicylique marqué par le C14 ont montré que son absorption doublait chez le rat à la peau fraîchement hydratée par un bain.

Nous venons d'étudier les phénomènes qui influençaient l'absorption cutanée, mais il faut reporter tous ces phénomènes sur une peau particulière ; car la peau malade est histologiquement et physiologiquement différente.

Cette étude est alors très compliquée, car à chaque dermatose correspond une modification du pouvoir d'absorption qui est la conséquence des remaniements importants de la surface cutanée. BURCHARDT fit la comparaison entre le pouvoir d'absorption de la peau saine et de la peau malade.

ETUDE DE L'ABSORPTION DE LA PEAU ECZEMATEUSE (d'après BURCHARDT)

Méthodes d'application	Sujets témoins sains		Sujets malades		Diagnostic
	Taux sanguin mg/100 ml après 6 h.	Urines 24 h. mg	Taux sanguin mg/100 ml après 6 h.	Urines 24 h. mg	
100 g à 10 % d'acide salicyl.	5	339	31	1830	Eczéma disséminé
50 g à 10 % d'acide salicyl. tronc et bras			6	329	Eczéma disséminé
50 g à 10 % d'acide salicyl. Avant-bras	2	139	3,5	222	Eczéma disséminé

Donc chez un malade atteint d'eczéma, l'absorption d'acide salicylique est beaucoup plus importante que chez un sujet sain : 3 à 8 fois, d'après ces mêmes auteurs.

Quelle peut en être l'explication ?

— La vaso-dilatation capillaire, créée par les phénomènes inflammatoires cutanés, est certainement un facteur important. En effet, au début d'une poussée d'eczéma : à la phase érythémateuse, l'absorption est très augmentée (BURCHARDT). A la phase suintante et à la phase de desquamation, l'absorption reste toujours très intense : l'épiderme en partie érodé, ulcéré, puis finement reconstitué, ne semble plus une barrière pouvant s'opposer au passage de l'acide salicylique. Il est à noter, que durant ces poussées eczémateuses, l'augmentation de l'absorption cutanée n'est pas spécifique à l'acide salicylique, mais à de nombreux autres produits.

BURCHARDT pensait, que lors d'une atteinte localisée d'eczéma sur un individu, toute la peau saine suivant l'exemple de la peau malade, augmentait son pouvoir d'absorption. Ses expériences démentirent son hypothèse. La partie de peau touchée par l'eczéma, voyait son pouvoir d'absorption tripler, alors que la peau saine gardait son pouvoir d'absorption normal.

Il fit des expériences sur des sujets ayant été atteints d'eczémas généralisés, mais guéris : l'absorption là aussi est normale.

Sur une peau eczémateuse en voie de convalescence, l'absorption n'est que légèrement augmentée.

Ce problème de l'absorption cutanée, lors d'une atteinte eczémateuse, nous intéresse particulièrement, car notre jeune malade venait d'être traitée et guérie d'un eczéma rebelle qui s'était aggravé auparavant. Il est permis de penser que ce fond d'eczéma venant compliquer l'ichtyose pour laquelle elle était traitée par l'acide salicylique, a pu augmenter l'absorption cutanée de la vaseline salicylée.

Au cours de l'ichtyose, BURCHARDT conclut à une diminution légère ou à un état normal du pouvoir d'absorption cutanée, car l'hyperkératose, les altérations des glandes sudoripares, les orifices folliculaires obstrués par des bouchons cornés, ne sont pas pour favoriser le passage trans-cutané de l'acide salicylique.

Pour YOUNG (qui a décrit un cas d'intoxication par acide salicylique par voie cutanée au cours du traitement d'une ichtyose généralisée) l'ichtyose, par l'absence de granulosa, l'amincissement du corps

muqueux de Malpighi, le faible développement des papilles dermiques, l'infiltrat inflammatoire péri-vasculaire à cellules rondes avec mastzellen, augmente le pouvoir d'absorption de la peau.

Pour VALETTE et CAVIER, le phénomène d'absorption au cours d'une atteinte ichtyosique, est inchangé, car pour eux, seul le nombre et la présence des glandes sébacées sont des facteurs déterminants dans l'absorption de l'acide salicylique.

Au cours du psoriasis, l'absorption cutanée de l'acide salicylique devrait être diminuée par la parakératose très accentuée, mais si la couche cornée est épaissie, elle est formée de lamelles peu adhérentes qui ne forment qu'une barrière très lâche. Il n'y a plus de couche granuleuse visible, la couche de Malpighi est réduite à quelques assises aplaties au-dessus des papilles dermiques; les papilles dermiques sont très allongées avec des vaisseaux très dilatés, et un infiltrat lymphocytaire périvasculaire discret; tous ces éléments favorisent une meilleure absorption cutanée, qui en fait est réalisée (VALETTE).

Il serait important d'étudier expérimentalement plus à fond ce problème, car l'acide salicylique est le médicament de base dans le traitement cutané du psoriasis et de l'ichtyose.

TRAITEMENT

A) MESURES GENERALES

- Ne pas tenter de réduire la polypnée par des dépresseurs, car RAPPOPORT et GUEST ont montré que ces produits potentialisent l'action toxique de l'Ion salicylate.

Ne faire

ni morphine,
ni barbituriques,
ni chlorpromazine,
ni prométhazine.

- Pas d'Insuline.
- En cas d'œdème pulmonaire : oxygène et aminophylline sont utiles.
- En cas de dépression respiratoire, la respiration assistée est nécessaire.
- En cas d'insuffisance cardiaque, utiliser les tonicardiaques.
- Hypoprothrombinémie par diminution de Vitamine K.
Pour diminuer le risque d'hémorragie, on administre 2 mg de Vitamine K par voie intramusculaire. A répéter si nécessaire.
- En cas de thrombocytopénie : la transfusion de sang frais ou plaquettes est indiquée.

- LA REHYDRATATION est une mesure indispensable et urgente.

- Par voie orale : si c'est possible : boissons sucrées 6 à 8 cm³ par kilogramme par heure. 200 cm³ par kg par jour.
- Ou dès que le malade peut déglutir, il faut ajouter des jus de fruits, des boissons sucrées, afin d'établir une diurèse abondante.

Boissons Alcalinisantes (eau de Vichy ou de Vals) en vérifiant que le pH urinaire reste au-dessus de 7.

B) LE TRAITEMENT DU DESEQUILIBRE ACIDO-BASIQUE

La quantité de liquide à perfuser en goutte-à-goutte veineux, est par heure de 3 ml/kg chez le grand enfant et l'adulte, et de 5 ml/kg chez le nourrisson.

1) *Lorsque l'acidose est certaine* : avec un pH plasmatique très abaissé, on installe une solution comportant :

— Soluté bicarbonaté isotonique	1/4
— Soluté salé isotonique	1/4
— Soluté glucosé isotonique	1/2

Lorsque la natrémie est basse, les trois solutés sont ramenées à une proportion d'un tiers chacun. Cette solution est passée jusqu'au retour du pH à la normale.

A ce moment, on continue la perfusion avec une solution de :

— Sérum glucosé isotonique	1 litre
— Soluté salé hypertonique à 20 %	10 ml
— Soluté de CLK à 7,5 %	10 ml
— Soluté de gluconate de Ca à 10 %	10 ml

2) *Si le pH est normal* : cette dernière solution est employée d'emblée.

3) *En cas d'alcalose respiratoire pure avec pH élevé* : la deuxième solution est également perfusée tout de suite.

Si le pH ne se régularise pas dans les 2 heures, et si on ne note aucune amélioration clinique, il faut envisager des mesures permettant de faciliter l'épuration de l'Ion salicylate.

C) EPURATION DE L'ION SALICYLATE

1. *Alcalinisation des urines.*

Il est bien connu que l'alcalinisation des urines élève considérablement l'excrétion urinaire des Ions salicylates libres.

a) Il est tentant en conséquence d'obtenir cet effet en administrant du bicarbonate ou du lactate de sodium.

Ce mode de traitement fut largement utilisé pour diverses raisons :

Dès 1900, tout traitement sérieux par salicylés prescrit oblige le malade à absorber concomitamment du bicarbonate de sodium donné à dose double de celle des salicylés.

Cependant des accidents d'acidose eurent toujours lieu (MERKLEN et d'HALBRON). LUTEMBACHER pensait que le bicarbonate diminuait le « collage » de l'Ion salicylate aux albumines sanguines. Mais le bi-

carbonate de sodium devait montrer de graves défauts : SMULL, WAGRIN et LAGLAND, montrèrent que le bicarbonate diminuait de beaucoup l'action pharmacologique efficace des salicylés, lors d'un traitement comme celui du rhumatisme articulaire aigu.

Lors de l'intoxication salicylée, le maniement du bicarbonate de soude devient très difficile, car : il faut obtenir l'augmentation de l'excrétion urinaire du salicylate libre à la phase initiale précoce, où la salicymie est élevée. Or, on se trouve presque toujours alors en phase d'alcalose respiratoire, et l'on comprend que l'administration de bicarbonate de sodium risquerait d'ajouter une alcalose métabolique à l'alcalose gazeuse. A l'inverse, plus tardivement, à la période d'acido-cétose, le bicarbonate de sodium est administré, mais, dans la grande majorité des cas, la salicylémie est basse, presque toute la masse d'Ions salicylates a déjà été excrétée par le rein.

Cependant, malgré ces raisons qui tendent à le renier, le bicarbonate de sodium garde de nombreux défenseurs qui s'en disent satisfaits (OLIVER et Coll., 1960).

Pour éviter ces inconvénients, les auteurs ont proposé d'administrer l'acétazolamide, (Diamox) par voie veineuse à la dose de 3 à 6 mg/kg, en 1 à 2 minutes. On peut ainsi alcaliniser les urines et élever rapidement l'excrétion urinaire des Ions salicylates libres, et provoquer une chute rapide de la salicylémie. FEUERSTEIN, FINBERG et FLEISHMAN ont employé le Diamox à propos de 27 intoxications salicylées : Après 24 heures de traitement, le taux des salicylés sanguins est inférieur à 10 mg/100 ml et après 34 heures, la salicylémie est nulle.

Avec 18 sujets intoxiqués non traités par Diamox, après 36 heures la salicylémie moyenne est à 20 mg/100 ml, et la salicylémie est nulle seulement après 70 heures.

L'utilisation du Diamox montre 2 heures après l'injection une flèche maxima d'excrétion urinaire des salicylés, avec une salicylémie qui chute immédiatement et d'une façon importante une heure après l'injection. Mais l'emploi du Diamox entraîne une acidose extra-cellulaire rapide, on peut si le pH s'abaisse trop (SCHWARTZ, FELLERS, KNAPP, YAFFE) adjoindre un traitement par bicarbonate de sodium par voie veineuse ; mais cette méthode Diamox + bicarbonate de sodium sous contrôle fréquent du pH sanguin, n'a pas reçu d'application pratique très étendue

b) Le THAM ou tris-hydroxy-méthyl-aminométhane, offre actuel-

lement deux avantages essentiels pour combattre cette intoxication : il est diurétique, il alcalinise les urines.

NAHAS et STRAUSS ont étudié expérimentalement son action sur l'animal. Ils utilisent 4 chiens à qui on injecte du salicylate intra-veineux à raison de 100 mg/kg ; cette injection est suivie 30 mn plus tard d'une perfusion de Tham 0,3 M pendant 30 mn, soit une dose totale de 660 mg/kg. Une demi-heure après la perfusion de Tham, on constate une augmentation de l'excrétion urinaire de salicylate de l'ordre de 400 %, le pH sanguin revient à la normale en 75 minutes, la salicylémie passe de 33 à 17 mg/100 ml, le CO₂ total augmente de 23,6 à 32,5 mm/l., le CO₃ H⁻ passe de 22 à 31 mEq/l.

Le THAM agit aussi par un autre mécanisme : celui de sa tendance à l'union avec les protéines. Cette affinité avec les protéines fait qu'il peut chasser d'autres substances liées elles aussi à ces protéines ; ce qui est vrai pour l'insuline, dans l'insulino-résistance, l'est également pour les salicylates. Cette absorption des salicylates par les protéines dépend du pH : plus le pH est bas, plus l'absorption en est importante ; il y a donc un mécanisme de compétition où le pH joue un rôle, et on voit immédiatement l'intérêt de l'alcalinisation des liquides de l'organisme. Le THAM répond à ce vœu, puisqu'il peut tamponner une acidose métabolique tant extra-cellulaire qu'intra-cellulaire.

L'effet dépresseur de la ventilation par le THAM est bien connu également, mais il ne supprime pas entièrement l'effet stimulant des salicylates sur la ventilation.

CLARK et Coll. rapportent le cas d'un enfant de 8 kg dans un coma salicylé à son arrivée à l'hôpital. Après la perfusion de THAM, le pH sanguin était remonté de 7,12 à 7,32, la salicylémie diminuait de 720 à 510 mg/litre.

ISRAELS utilise le THAM pour 4 enfants intoxiqués à une dose de 500 mg/kg d'une solution 0,3 M en 1 heure ; les résultats furent excellents.

A la Clinique Médicale A (Professeur MICHON) à Nancy, 4 cas d'intoxication salicylée furent traités par le THAM. L'évolution fut très favorable.

Pour notre jeune malade, le THAM eut un effet spectaculaire puisqu'en 20 minutes la polypnée régresse nettement, ainsi que les troubles de la conscience : le pouls restant cependant rapide. Le pH

passé de 7,48 à 7,45 ; le CO₂ total de 24,5 vol. % en période de polypnée à 40,5 vol. % ; la Pa CO₂ de 14,5 mm Hg à 29,8 mm Hg.

Il nous paraît honnête d'après ces expériences de recommander l'emploi de ce médicament qui peut être injecté par voie veineuse en goutte-à-goutte à n'importe quel moment de l'intoxication salicylée, car il n'y a pas pour lui, ce danger qui plane sur le bicarbonate de soude selon la phase d'intoxication où l'on se trouve. Il faut l'utiliser très précocement pour éviter les liaisons salicylates-protéines, et pour permettre l'élimination plus rapide des Ions toxiques. La dose employée de 300 mg/kg en une demi-heure a montré une efficacité parfaite et une tolérance excellente.

2. *L'Épuration extra-rénale artificielle.*

Cette méthode doit être employée dans les formes cliniques d'intoxication salicylée très graves avec une salicylémie très élevée imposant une intervention immédiate.

La dialyse péritonéale est plus active, applicable à tous les âges, surtout chez les petits enfants. On l'emploie dans tous les cas d'intoxication grave, sur un sujet ayant un appareil rénal suspect, et dans les cardiopathies. Méthode très efficace avec un liquide de lavage comportant 5 % d'albumines humaines qui fixe le salicylate libre.

L'Hémodialyse, par le rein artificiel, est le moyen le plus puissant permettant d'éliminer en 4 heures environ la moitié du salicylate (SPRITZ et Coll., 1959). C'est sans doute le moyen le plus valable dans les cas très graves.

L'exsanguino-transfusion représente un moyen efficace. Il faut pratiquer une dénudation veineuse chirurgicale de la fémorale superficielle avec un cathéter remontant à la veine cave pour l'aspiration, la veine céphalique du bras gauche pour la perfusion.

En 1 heure 30, on obtient une épuration de 78 %, comme l'ont pratiqué avec succès DUVAL et LEVEAU à propos de 6 cas d'intoxication salicylée sévères. Mais des auteurs américains en utilisant cette méthode ont subi de nombreux déboires :

- schock,
- hypocalcémie,
- troubles circulatoires,
- oligurie,

qui leur ont fait préférer d'autres méthodes d'épuration.

L'OXYGENOTHERAPIE :

NEAL et FREIER furent les premiers auteurs à vanter les résultats de l'oxygénothérapie dans le traitement de l'intoxication salicylée. Ils eurent à traiter une fillette de 6 ans, ayant reçu de grosses doses d'aspirine pour lutter contre une poussée de rhumatisme articulaire aigu. A l'entrée, l'enfant se trouvait dans un coma profond qui nécessitait un traitement d'urgence vigoureux. Les perfusions alcalinisantes et la réhydratation durant les 6 premières heures ne firent pas diminuer les signes cliniques et surtout la respiration de Kussmaul bloquée à 70 mouvements/minute. En désespoir de cause, les auteurs cités, sans donner d'explication, ordonnent une oxygénothérapie intermittente en pression positive. Moins de 2 heures après la mise en route de ce traitement, la polypnée chute et se maintient à 24 mouvements/minute, et l'enfant commence à sortir de son coma.

Dès lors, plusieurs auteurs adjoindront au traitement classique de l'intoxication l'oxygénothérapie, mais beaucoup ignoreront encore cette méthode.

Notre malade ne fut pas traitée par oxygène, mais nous sommes convaincus de la valeur et du bienfait d'un tel geste thérapeutique. En effet, nous avons vu que chez l'animal intoxiqué par l'Ion salicylate, seuls les animaux ayant respiré en atmosphère d'oxygène, étaient restés en vie, alors que les autres, ayant respiré à l'air normal, avaient succombé. De plus, chez l'animal intoxiqué et respirant en oxygène, les troubles biologiques et cliniques sont moins importants. Nous avons surtout signalé l'importante désaturation oxyhémoglobinée, que la respiration en oxygène doit certainement diminuer. Nous avons insisté sur l'importance primordiale de cette hypoxie qui pourrait être le fondement de tous les troubles observés au cours de l'intoxication salicylée. Il ne semble pas que le mécanisme de fixation de l'oxygène sur l'hémoglobine soit perturbé, aussi l'oxygénothérapie reste possible et efficace, et nous recommandons chaudement son emploi.

EN RESUME :

Le traitement de l'intoxication salicylée devra à notre avis comporter : une réhydratation importante, un effet diurétique et alcalinisant que procure d'une façon satisfaisante le Tham, et une oxygénothérapie systématique. Il faudra surveiller attentivement l'équilibre

acido-basique plasmatique par examens fréquents des gaz du sang, et ne se fier qu'à la mesure du pH pour déterminer la phase où l'on se trouve. Il sera très intéressant pour prolonger la portée de ce travail, de rechercher la désaturation oxyhémoglobinée, et voir son évolution ainsi que celle du tableau clinique sous oxygénothérapie.

CONCLUSIONS

Grâce à ses propriétés kératolytiques puissantes, l'Acide Salicylique incorporé dans des pommades a des indications bien précises qui font de lui un médicament fort apprécié en Dermatologie. Ichtyose et Psoriasis sont ses indications de choix, mais ces maladies se développant dans les premiers mois ou dans les premières années de la vie, persistent pendant toute l'existence avec quelques modifications passagères spontanées, tenaces, immanquablement récidivantes après une amélioration, s'aggravant, rebelles aux traitements, désespérant et impatientant le malade, irritant le médecin, aboutissant parfois avec le désir de soulager rapidement, à un surdosage des pommades salicylées appliquées sur des surfaces cutanées trop importantes. Les risques d'intoxication, connus ou méconnus, du praticien doivent imposer une surveillance minutieuse et fréquente, qui dès les premiers signes d'intolérance commandera l'arrêt ou la diminution du traitement.

Les troubles observés au cours de l'intoxication salicylée percutanée sont exactement identiques à ceux de l'intoxication par l'aspirine.

L'explication physio-pathologique est semblable dans les deux cas : l'Ion salicylate est l'agent déclenchant de tous les troubles. A cette théorie classique communément admise, nous avons montré grâce aux bilans pratiqués chez notre malade, par des résultats d'expériences d'histo-physiologie et sur l'animal, qu'une hypoxie importante se développant tout au long de l'intoxication permettait d'expliquer plus clairement les faits. L'Ion salicylate en augmentant la consommation cellulaire en oxygène de tous les tissus, par activation métabolique, crée une désaturation oxy-hémoglobinée rapide et sévère. Cette notion nous a permis d'insister sur l'oxygénothérapie, geste primordial dans le traitement de l'intoxication salicylée, qui ajoutée au traitement classique permet un pronostic beaucoup plus favorable.

BIBLIOGRAPHIE

- ALBAHARY (Cl.). — Intoxication massive par l'aspirine. Mécanisme des troubles. Indications thérapeutiques. *Concours Méd.*, 1967, **17**, 2027-28.
- ALEXANDER (J.), SPALTER (H.), WEST (J.). — Modification of the respiratory response to carbon dioxide by salicylate. *J. Clin. Invest.* 1955, **34**, 533-534.
- ANDREWS (B. F.), BRUTON (O. C.), KNOBLOCH (E. C.). — Aminoaciduria in salicylate intoxication. *Amer. J. Med. Sci.* 1961, **24**, 411-415.
- BARBOUR (H. G.), DICKERSON (V. C.). — Gastric ulceration produced in rats by oral and subcutaneous aspirin. *Arch. Internat. Pharmacodyn. Therap.* 1938, **58**, 78-87.
- BARNETT (H. L.), POWERS (J. H.), BENWARD (J. R.), HARTEMANN (A. F.). — Salicylate intoxication in enfants and children. *J. Pediat.* 1942, **21**, 214-223.
- BARRETT (C. W.). — The influence of vehicles on skin penetration. *J. Pharm. Pharmacol.* 1964, **16**, 104-107.
- BASTIDE (P.). — La désacétylation et l'élimination in vivo de quelques dérivés salicylés. *Ann. Biol. Clin.* 1954, **12**, 518-520.
- BEAUMONT (J. L.), WILLIE (A.), LENEGRE (J.). — Influence de l'acide acétylsalicylique sur l'hémostase. *B. M. Soc. Méd. Hôp. Paris.* 1955, **71**, 1077-1087.
- BECK (F.). — Nützliches und kritisches über die Carbol und Salicylsäure zwei alte dermatologische Heilmittel. *Zschr. Haut Geschlkz.* 1957, 297-302.
- BERNHEIM (M.), ROCHE (L.), BETHENOD (M.). — Les accidents thérapeutiques en médecine infantile. *Revue Lyonnaise de Médecine.* 1959, **8**, 609-615.
- BROWN (E. W.), SCOTT (W. O.). — Comparative absorption of cutaneous salicylate esters by human skin. *J. Pharmacol. Exper. Therap.* 1934, **50**, 373-385.
- BURCKHARDT (W.), WIRTH (W.), GANZONI (N.). — Untersuchungen über die Permeabilität der Haut für Salicylsäure. *Dermatologica.* 1961, **122**, 11-17.
- CAMPBELL (E. J. M.). — Acute renal failure in Salicylate poisoning. *Brit. Med. J.* 1958, **1**, 3-5.
- CARAVATI (C. M.), COSGROVE (E. F.). — Salicylate toxicity ; the probable mechanism of its action. *Ann. Int. Med.* 1946, **24**, 638-140.

- CATHALA (J.), MARTIN (G.). — Intoxication par l'aspirine chez les petits enfants. *Le Nourrisson*, 1960, **48**, 49.
- CAWLEY (E. P.), PETERSON (N. T.), WHEELER (C. E.). — Salicylic acid. Poisoning. In *dermatological. Therapy. Jour. Amer. Med. Ass.* 1953, **151**, n° 5, 372-374.
- CHASSAGNE (P.), DEVAUX (J. P.). — Intoxication aiguë par l'aspirine. *Progrès Médical*, 1961, **89**, 463-467.
- COCHRAN (J.). — The respiratory effects of salicylate. *Brit. Med. J.* 1952, **2**, 964-966.
- CUMMING (G.), DUKES (D. C.), WINDBOWSON (G.). — Alkaline diuresis in treatment of aspirin poisoning. *Brit. Med. J.* 1964, **2**, 1033-1036.
- DELMOTTE (A.). — Intérêt des nouveaux excipients en dermatologie. *Bull. Soc. Sci. Med. Luxemb.* 1966, **89**, 115-120.
- DEMARCO (J. D.), MARCUS (A. D.). — Colorimetric determination of salicylic acid. *J. Pharm. Sci.* 1962, **51**, 1010-1011.
- DESOILLE (H.), RAYMOND (V.). — Intoxication par les composés salicylés. *Traité de Médecine*, tome IV, Masson et Cie édit., Paris, 1948.
- DONE (A. K.). — Salicylate poisoning. *J. Amer. Med. Ass.* 1965, **192**, 770-772.
- DONE (A. K.). — Salicylate intoxication. *Pediatrics*, 1960, **26**, 800.
- DOOLAN (P. D.), WALSCH (W. P.), KYLE (L. H.), WISHINSKY (H.). — Acetyl salicylic acid, intoxication. *Jour. Amer. Med. Ass.* 1951, **146**, 2, 105-106.
- DUBOW (E.), SOLOMON (N. H.). — Salicylate tolerance and toxicity in children. *Pediatrics*, 1948, **1**, 495-499.
- DULUC (J.). — Valeur du pansement occlusif en pratique dermatologique. *Marseille Méd.* 1965, **102**, 657-659.
- DUVAL (M.), LEVEAU (J.). — A propos d'un cas d'intoxication par l'acide salicylique traité par le THAM. *Arch. Fr. de Pédiatrie*, 1962, **19**, 795.
- ECKERT (H.). — Vergiftungen Beitrag zum klinischen Bilde der Salizylsäurevergiftung. *Med. Klin.* 1940, **42**, 1157-1159.
- ELLIOT (G. B.), CRICHTON (J. V.). — Peritoneal dialysis in salicylate intoxication. *Lancet*, 1960, **2**, 840.
- ERLIANSON (A. C.), BURKE (E. C.). — L'intoxication salicylée chez l'enfant. *Proc. Staff. Méd. Mayo Clin.* 1955, **30**, 417-422.
- ETTELDORF (J. N.). — Intermittent peritoneal dialysis using 5 % albumin in treatment intoxication in children. *J. Pediat.* 1961, **58**, 226-230.

- FEBVRE (M.P.), DENJEAN (C.), COUDERT (M.R.). — Influence de la nature des excipients pour pommades, sur l'absorption percutanée de l'Iodure de Potassium, du salicylate de sodium, et de l'acide salicylique. *Ann. Pharm. Franc.* 1961, **19**, 442-448.
- FEUERSTEIN (R.C.), FINBERG (L.), FLEISHMAN (E.). — The use of acetazolamide in the therapy of salicylate poisoning. *Pediatrics*, 1960, **25**, 215.
- FIELD (J.B.), SPERO (L.), LINK (K.P.). — Hypoprothrombinemia induced in dog by salicylic acid. *Ann. J. Physiol.* 1949, **159**, 40-46.
- FINKELSTEN (C.). — Contribution à l'étude de l'acidose salicylée. *Thèse*, Paris. 1934, N° 28.
- FREIER (S.), NEAL (B.W.), NISBET (H.I.A.), JACKSONREES (G.), WILSON (F.). — Salicylate intoxication treated with intermittent positive pressure respiration. *Brit. Med. J.* 1957, **1**, 1333-1335.
- FRITSCH (W.C.) and STOUGHTON (R.B.). — Effect of temperature and humidity on penetration of C14 acetylsalicylic acid on excised human skin. *J. Invest. Derm.* 1963, **41**, 307-310.
- GALIMARD (J.). — Metabolisme du salicylate (I à VII). *Bull. Soc. Chim. Biol.* 1944, **26**, 185 et 386 ; 1945, **27**, 206 ; 1946, **28**, 152-153 ; 1947, **29**, 685 ; 1950, **32**, 143.
- GANZONI (N.Ch.). — Ausarbeitung einer Methode zur Bestimmung der Permeabilität der Haut für Salizylsäure und Methylsalizylat. *Med. Diss.* Zürich. 1960.
- GORTER (E.). — L'intoxication par le salicylate chez les enfants. *Acta. Ped.* 1949, **38**, 170-179.
- GOULD (B.J.), HUGGINS (A.K.), SMITH (M.J.). — Effects of salicylate on glutamate deshydrogenase and glutamate decarboxylase. *Biochem. J.* 1963, **88**, 346-349.
- GRENET (P.), LESTRADET (H.), BONNET de PAILLERETS (F.). — Intoxication par l'aspirine. *Revue du Praticien*, 1959, **9**, 959.
- GSTIRNER (F.), ELSNER (R.). — Die perkutané Absorption des Salizylsäure aus modernen Salbengrundlagen. *Arzneinn. Forsch.* 1964, **4**, 281-286.
- GUEST (G.M.), RAPOPORT (S.), ROSCOE (C.). — The effect of salicylates on the electrolytic structure of the blood plasma. The action of therapeutic doses of sodium salicylate and of acetylsalicylic acid in man. *J. Clin. Invest.* 1945, **24**, 770-774.
- HARVIE (F.H.), SINGER (R.B.). — Intoxication by the salicylate. *Amer. J. Dis. Child.* 1955, **89**, 149-158.
- ISRAELS (S.). — Treatment of salicylism with THAM in children. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1961, **92**, 593-594.

- JAMES (J.), KIMBELL (A.), READ (L.). — Experimental salicylate intoxication. *Pediatrics*, 1962, **29**, 442.
- KALBE (H.). — Einige Fälle von Vergiftungen mit Verfettung parenchymatöser Organe. *Frankfurt. Zeit. Path.* 1923, **29**, 446-461.
- KAPLAN (S. A.). — Tris-hydroxy-methyl-amino-methane (THAM) ; a new buffer for therapeutic use. *Amer. J. Dis. Child.* 1962, **33**, 103.
- KAPLAN (S. A.), DEL CARMEN (P.). — Experimental salicylate poisoning observation on the effect of carbonic anhydrase inhibitor and bicarbonate. *Pediatrics*. 1958, **21**, 762-770.
- KAPLAN (S. A.), DEL CARMEN (P.). — The renal tubular transport of salicylates. *Amer. J. Dis. Child.* 1955, **90**, 643-646.
- KRESS (G.). — Une nouvelle amine tampon ; le THAM. Considérations physiopathologiques et thérapeutiques. *Thèse Méd. Nancy*, 1963, N° 11.
- KVORNING (S.A.). — Ointments containing salicylic acid. *Acta. Dermat. Venerol.* 1954, **34**, 89-91.
- LACROIX (R.). — Recherche de l'acide salicylurique au cours de l'intoxication salicylée accidentelle. *Ann. Biol. Clin.* 1964, **22**, 444-505.
- LAWSON-KAISER. — Methyl salicylate poisoning ; report of a case death in child with rheumatic fever following cutaneous administration of oil in watergreen. *Arch. Pediatr.* 1937, **54**, 509-515.
- LEMOINE (D.). — Utilisation percutanée des salicylés et de l'iode en rhumatologie. *Gazette Médicale de France*, 1957, 681-683.
- LENARTOWICZ. — Beobachtungen über Kutane Resorption der Salicylsäure aus Pflastern. *Derm. Wschr.* 1914, **59**, 791-799.
- LESLIE-ROBERTS (H.). — On absorption of salicylic acid by human skin. *Brit. J. Derm.* 1928, **40**, 325-344.
- LESTRADET (H.). — L'intoxication par l'aspirine et son traitement. *Sem. Hôp. Paris*, 1957, **33**, 3898.
- LESTRADET (H.), PAILLERES (F. de). — Intoxication salicylée chez l'enfant. *Vie Médicale*. 1963, **44**, 547-556.
- LIEBERMEISTER (K.H.). — Salizyl-vaseline Vergiftung. *Medizinale Arch. Toxik.* 1932, **3**, 75-78.
- LUTWAK-MANN (C.). — The effects of salicylate cinnophen on enzymes and metabolic processes. *Biochem. J.* 1942, **36**, 706.
- LUTWAK-MANN (C.). — Excretion of metabolic product of salicylic acid. *Biochem. J.* 1942, **37**, 246-247.

- MIYAHARA (J.T.). — Effect of salicylate on oxydative phosphorylation and respiration of mitochondrial fragments. *Biochem. J.* 1965, **97**, 194-198.
- MONCEAUX (R.H.). — Les accidents sanguins du salicylate de soude, leurs traitements préventifs et curatifs par la Vit. K. *Presse Méd.* 1949, **57**, 806-807.
- MONCORPS (C.). — Untersuchungen über die Pharmakologie von Salben und Pharmakodynamik von Salben, und Salberinkorporierten Medicamenten. Mitteilung über die Resorption und Pharmakodynamik der Salbeninkorporierten Salizylsäure. *Arch. Exp. Path.* 1929, **141**, 50-56.
- NAHAS (G.G.), STRAUSS (J.), REVEILLAUD (R.J.). — Effets du THAM sur l'intoxication salicylée aiguë. *Presse Méd.* 1961, **69**, 1743-1744.
- NOGAMI (H.), HANANO (M.). — Studies on percutaneous absorption. The effect of the incorporated substance. *Chemical and Pharm. Bull.* 1959, 249-255.
- OLIVER (T.K.), DYER (M.E.). — The prompt treatment of salicylism with sodium bicarbonate. *Amer. J. Dis. Child.* 1960, **99**, 553.
- PETERS (J.T.). — Easy and accurate method for determination of serum and urine salicyl levels during treatment with salicyl drugs. *Acta. Med. Scand.* 1947, **129**, N° 3, 299.
- PETERSON (R.E.), BLACK (R.L.), BUNIM (I.J.). — Salicylates and adreno-cortical fonction in man. *Arthritis and rheumatism.* 1958, 29-37.
- PHILIPPOT (E.), DALLEMAGNE (M.J.). — Action stimulante respiratoire des acétylsalicylamides. *Arch. Intern. Pharmacodyn.* 1949, **80**, 451-456.
- PIVOTEAU (C.). — L'équilibre acido-basique en physio-pathologie respiratoire. *Thèse Méd. Nancy*, 1958.
- POTTER (G.D.), JAMES (L.G.). — A micro-method for analysis of plasma salicylate. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1964, **116**, 658-660.
- PRESTY (L.O.), REILLY (O.L.). — Symposium on salicylate intoxication, 1959, **15**, 27-52.
- REITSH (J.B.), BRADLEY (A.), MARSH (S.B.). — Two cases of salicylate intoxication succesful treated by exchange transfusion. *Amer. J. Dis. Child.* 1958, **98**, 778.
- ROSKAM (J.). — Les modes d'action directs et indirects de la salicylothérapie. *Semaine Hôp. Paris*, 1956, **32**, 651-656.
- ROSKAM (J.), Van CAUWENBERGE (H.). — Les divers modes d'action de la salicylothérapie. *Bull. Acad. Roy. Méd. Belgique.* 1960, **25**, 462.
- ROYER (P.). — Les intoxications par l'aspirine et les salicylés. *Revue du Praticien*, 1963, XIII, N° 11, Avril, 1285-1290.

- ROYER (P.), LESTRADET (H.), NAHUM (M.). L'intoxication par l'aspirine chez l'enfant. *Semaine Hôp. Paris*, 1953, **29**, 1912-1917.
- SANNICABDRO (G.). Morte inopinata da applicazione die pomata salicilica. *Dermatosifilografo*, 1938, **12**, 273-281.
- SCHAYER (J.). Metabolism of radioactive salicylic acid. *Arch. Biochem.* 1950, **28**, 371-376.
- SCHEUPLEIN (R. J.). Mechanism of percutaneous adsorption. I Routes of penetration and the influence of solubility. *J. Invest. Derm.* 1965, **45**, 334-345.
- SCHMALZ (H.). Salicylate poisoning in childhood from salicylic ointment treatment. *Deutsch. Gesundh.* 1961, **16**, 978-980.
- SCHUERMANN (H.). — Vergiftungen durch Externa. *Dermatologie und Venerologie* Edited by H. A. Grottrön und W. Schönfeld, Stuttgart 1959, 388-396.
- SCHULZE (W.), REIFF (K.). — Experimentale Untersuchungen über die Salizylsäureabgabe an die Haut aus öligiger Lösung. *Arch. für Klin und experimentelle Dermatologie*, 1958, **53-64**.
- SCHWARTZ (R.), FELLERS (F. X.), KNAPP (J.), YAFFE (S.). The renal response to administration of acetazolamide during salicylate intoxication. *Pediatrics*, 1959, **23**, 1103.
- SEGAR (W. E.), ROBERT (K.), GIBSON (M. D.) and RHAMY Robert. Peritoneal dialysis in salicylate intoxication. *Pediatrics*, 1961, **27**, 603-613.
- SIDI (E.), REINBERG (A.), HINCKY (M.), BOURGEOIS-SPINASSE (J.). — Acidocétose grave, survenant dans deux cas d'érythrodermie psoriasique. *Presse Méd.* 1958, **66**, 735-737.
- SMITH (P. K.). — Certain aspects of the pharmacology of the salicylates. *J. Pharmacol. Exp. Therap.* 1949, **97**, 4.
- SMITH (P. K.). — Studies pharmacology of salicylates. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1946, **87**, 237-255.
- SMULL (K.), WEGRIA (R.), LELAND (J.). — The effect of sodium bicarbonate on the serum salicylate level, during salicylate therapy of patients with acute rheumatic fever. *J. Amer. Med. Ass.* 1954, **125**, 1173.
- SOLAR (M. E.), ROSSI (G. V.), BARR (M.). — The effects of various ointments bases on the percutaneous absorption of salicylates. *J. Amer. Pharm. Ass.* 1960, **49**, 144-147.
- SPRITZ (N.), FAHEY (T. J.), THOMPSON (D. D.), RUBIN (A. L.). The use of extracorporeal hemodialysis in the treatment of salicylate intoxication in a 2 years old child. *Pediatrics*, 1959, **24**, 540.
- STOUGHTON (R. B.). — Percutaneous absorption. Influence of temperature and hydration. *Arch. Env. Health*, 1965, **11**, 551-554.

- STRAKOSCH (E.). — Studies on ointments IV. Local action of salicylic acid and sulfur from various ointments bases. *Arch. Derm. Syph.* 1943, **48**, 384-392.
- STRAKOSCH (E.). — Studies on ointments II. Ointments containing salicylic acid. *Arch. Derm. Syph.* 1943, **47**, 16-26.
- SUMMIT (R.L.), ETTELDORF (J.N.). — Salicylate Intoxication in children: experience with peritoneal dialysis and alkalization of urine. *J. Pediat.* 1964, **64**, 803-814.
- SUMMONS (W.H.). — Poisoning from skin absorption of salicylic acid. *Inter. Med. J. Aust.* 1904, **9**, 518-537.
- TENNEY (S.M.), MILLER (R.M.). — Respiratory and circulatory action of salicylate. *Amer. J. Med.* 1955, **19**, 498-509.
- VALETTE (G.), CAVIER (R.). — L'absorption cutanée. *J. de Physiol.* 1947, **39**, 137-174.
- WEISS (J.), LEVER (W.). — Percutaneous salicylic acid intoxication in psoriasis. *Arch. of Dermatology.* 1964, **2**, 614-619.
- WILLIAMS (F.), LEONARDS (J.R.). — The effect of sodium bicarbonate on the renal excretion of salicylate. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1948, **93**, 401-405.
- WINTERS (R.W.), WHITE (J.S.), HUGHES (M.C.), ORDWAY (N.K.). — Disturbances of acid — base equilibrium in salicylate intoxications. *Pediatrics.* 1959, **23**, 260.
- WIRTH (W.). — Untersuchungen über die Permeabilität der Haut für Salizylsäure und Methylsalizylat bei Hautgesunden und Hautkranken Personen. *Med. Diss. Zurich.* 1960.
- WOOD (J.A.), RISING (L.W.), HALL (N.A.). — Diffusion of sodium salicylate and salicylic-acid within Hydrophilic ointments. *J.Pharm. Sci.* 1962, **51**, 668-671.
- YOUNG (C.J.). — Salicylate intoxication from cutaneous absorption of salicylic acid. Review of literature and report of a case. *Southern. Med. J.* 1952, **45**, 1075-1077.

TABLE DES MATIÈRES

Introduction	1
Historique de l'intoxication par l'aspirine	3
Tableau clinique de l'intoxication salicylée après absorption excessive, volontaire ou accidentelle d'aspirine	5
Historique de l'intoxication salicylée par voie cutanée ..	9
Description de l'intoxication salicylée par voie cutanée	13
Les cas d'intoxication salicylée par voie cutanée décrits dans la littérature médicale mondiale	19
Diagnostic différentiel	33
Le diagnostic biologique de l'intoxication salicylée ..	34
Physio-pathologie	37
Essai d'explication physio-pathologique des troubles de l'intoxication salicylée à la lumière des bilans pratiqués chez notre malade	41
Les problèmes de physio-pathologie particuliers à l'intoxication par pommades salicylées	47
Traitement	65
Conclusions	73
Bibliographie	75

Vu :

Nancy, le 15-11-66
Le Président de Thèse,
Pr BEUREY

Vu et approuvé
Nancy, le 15-11-66
Le Doyen,
Pr A. BEAU

Vu et permis d'imprimer
Nancy, le 18-11-66

Le Recteur de l'Académie
Président du Conseil de l'Université
P. IMBS

